

Querschnittserhebung quantitativer Ultraschallparameter bei Kindern mit Asthma bronchiale unter Berücksichtigung der inhalativen Glucocorticoidtherapie.

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades doctor
medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-
Schiller-Universität Jena

von Stephanie John
geboren am 09. August 1978 in Erfurt

Coburg, Juni 2007

Zusammenfassung

Asthma bronchiale ist einer der häufigsten chronischen Erkrankungen sowohl im Kindesalter als auch bei Erwachsenen. Für die zur First-line-Therapie in der Behandlung des Asthma bronchiale gehörenden inhalativen Glucocorticoide ist mehrfach eine Senkung der Mortalität und Morbidität nachgewiesen worden, so dass diese Medikamente häufiger und über längere Zeiträume verschrieben werden als je zuvor. Mögliche systemische Nebenwirkungen könnten daher weitreichende Folgen haben. Eine der in der Literatur immer wieder kontrovers diskutierten unerwünschten Wirkungen ist die Verminderung der Knochendichte im Sinne einer steroid-induzierten Osteoporose, wie sie bei systemisch verabreichten Corticoiden beobachtet worden ist. Zu dieser Thematik sind jedoch Studien an Kindern bisher nur sehr begrenzt verfügbar. Außerdem sind bisher Arbeiten zu dieser Fragestellung nur mit Verfahren durchführbar gewesen, welche die Kinder energiereicher Röntgenstrahlung ausgesetzt haben. Vor einigen Jahren ist die Methode des quantitativen Ultraschalls zur Messung von Knochenparametern entwickelt worden, welche die vorliegende Arbeit als Messverfahren zur Erforschung der Knochensubstanz bei asthmakranken Kindern genutzt hat. Das besondere Augenmerk der Studie galt der Beantwortung der Fragestellung, welchen Einfluss inhalative Corticosteroide (ICS) auf den Knochen haben.

184 an Asthma bronchiale erkrankte Kinder und Jugendliche (101 Jungen und 83 Mädchen) aus der Spezialsprechstunde der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena sind zu diesem Zweck untersucht worden. Das mittlere Alter hat $11,8 \pm 3,0$ Jahren betragen. Erfasst worden sind desweiteren die Körperhöhe, das Körpergewicht, der Asthmaschweregrad, das Pubertätsstadium nach Tanner, das Rauchverhalten und die Medikation der Kinder. Die Ultraschallparameter Schallabschwächung (BUA) und Schallgeschwindigkeit (SOS) sind mit dem Messgerät SAHARA® am Calcaneus ermittelt worden. Zur Erlangung altersunabhängiger Daten ist unter Verwendung lokaler und am selben Messgerät erfasster Referenzwerte der Standard Deviation Score ermittelt worden.

Die asthmakranken Kinder der vorliegenden Studie zeigen insgesamt eine leichte Tendenz zu einer erhöhten Körpergröße und einem erhöhten Körpergewicht. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Asthmaschweregraden ergeben sich bezüglich dieser Parameter nicht.

Bezüglich der Ultraschallparameter konnte eine Korrelation zwischen der Schallabschwächung und dem Lebensalter, der Körperhöhe und dem Körpergewicht gefunden werden. Für die Schallgeschwindigkeit konnte keine solche Korrelation beobachtet werden.

Die asthmakranken Kindern der vorliegenden Studie weisen im Vergleich zu gesunden Kindern teils normale bis leicht erhöhte Schallabschwächungswerte auf, bei anderen Patienten lassen sich verringerte und stark verringerte Schallgeschwindigkeitswerte nachweisen. Für beide Ultraschallparameter lassen sich weder lineare Zusammenhänge zum Asthmaschweregrad finden noch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Schweregraden.

Zum Untersuchungszeitpunkt sind 90 (57 Jungen, 33 Mädchen) der 184 Kinder mit inhalativen Corticosteroiden behandelt worden. 72 dieser 90 Kinder haben den Wirkstoff Fluticason erhalten, 18 Kinder Budesonid. Die mittlere Behandlungsdauer hat bei $2,0 \pm 1,6$ Jahren gelegen.

Bezüglich der Körperhöhe und des Körpergewichts ergeben sich keine Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne inhalative Steroidtherapie.

Bezogen auf die Knochenparameter zeigen sich sowohl für die BUA als auch für die SOS bei Kindern mit einer ICS-Therapie zum Untersuchungsdatum deutlich mehr Werte unterhalb der einfachen Standardabweichung als bei Kindern ohne eine ICS-Medikation. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Werden auch Kinder einbezogen, die zu einem früheren Zeitpunkt mit inhalativen Glucocorticoiden behandelt worden sind, wird das Überwiegen osteopenischer Messwerte noch deutlicher. Bei der Schallgeschwindigkeit ist dieser Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,034$), bei der Schallabschwächung jedoch nicht.

Übereinstimmend mit anderen Studien konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass mit quantitativen Ultraschallparametern Veränderungen in der Knochensubstanz detektiert werden können. Dies trifft vor allem auf die Schallgeschwindigkeit zu.

Auch wenn nicht immer ein statistisch signifikantes Niveau erreicht worden ist, konnte an einem großen Kollektiv asthmakranker Kinder dargestellt werden, dass Kinder mit einer ICS-Therapie im Gegensatz zu Kindern, die nie eine solche Medikation erhalten haben einen deutlichen Trend zu leicht verminderten Schallabschwächungs- und deutlich verminderten Schallgeschwindigkeitswerten aufweisen.

Ein Einfluss der inhalativen Glucocorticoidtherapie auf die Knochensubstanz ist daher möglich, jedoch kann im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung ein Effekt der zugrundeliegenden chronisch entzündlichen Asthmaerkrankung oder anderer Faktoren, wie verminderter sportlicher Aktivität bei Asthma bronchiale nicht ausgeschlossen werden. Eine auf dieser Arbeit aufbauende longitudinale Studie ist notwendig, um verschiedene Einflussfaktoren zu unterscheiden.

Abkürzungsverzeichnis

a	Lebensjahre
Abb.	Abbildung
ASG	Asthmaschweregrad
BMI	Body Mass Index
BMI-KAT	Body-Mass-Index-Kategorie
BUA	Broadband Ultrasound Attenuation (Schallabschwächung)
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DXA	Dual energy X-ray Absorptiometry
ICS	Inhalative Corticosteroide
IGF 1	Insulin Like Growth Factor 1
GINA	Global Initiative for Asthma
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KG-KAT	Körpergewichts-Kategorie
KH	Körperhöhe
KH-KAT	Körperhöhen-Kategorie
k	Korrelationskoeffizient
KK	Kleinkind
LA	Lebensalter
LA-KAT	Lebensalter-Kategorie
max	Maximum
min	Minimum
n	Anzahl
NA	Nahrungsmittelallergie
OR	Odds Ratio
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitative Ultrasound
ROI	Region of interest
Sgl	Säugling
SI	Scorad Index
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDS	Standard Deviation Score
SOS	Speed Of Sound (Schallgeschwindigkeit)
Tab.	Tabelle

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung in die Problematik	7
2. Patienten und Methodik	9
2.1. Studienumfang und Auswahlkriterien	9
2.2. Datenerfassung	9
2.2.1. Statistische Bereiche	9
2.2.2. Lebensalter	9
2.2.3. Erkrankungen	10
2.2.4. Asthmaschweregrad (ASG)	11
2.2.5. Atopiebeginn und familiäre Disposition	13
2.2.6. SCORAD Index (SI)	13
2.2.7. Pubertätsstadien	14
2.2.8. Medikamente	14
2.2.9. Körperhöhe, Körpergewicht und Body Mass Index (BMI)	15
2.2.10. Knochenanalyse	16
2.2.11. Rauchen	17
2.3. Votum der Ethikkommission	17
2.4. Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	19
3.1. Anthropometrische Daten	19
3.1.1. Körperhöhe (KH)	19
3.1.2. Körperhöhe (KH) und Asthmaschweregrad (ASG)	21
3.1.3. Körperhöhe und Rauchverhalten	22
3.1.4. Körpergewicht (KG)	23
3.1.5. Körpergewicht und Asthmaschweregrad	24
3.1.6. Body Mass Index (BMI)	24
3.1.7. Asthmaschweregrad und BMI	26
3.2. Knochenanalyse	27
3.2.1. Knochenparameter und Lebensalter	27
3.2.2. Knochenparameter und Körperhöhe	27
3.2.3. Knochenparameter und Körpergewicht	28
3.2.4. Verteilung der Messdaten von Schallabschwächung und Schallgeschwindigkeit	28
3.2.5. Knochenparameter und Geschlecht	28
3.2.6. Schallabschwächung (BUA)	29
3.2.7. Altersgruppen und Schallabschwächung	30
3.2.8. Asthmaschweregrad und Schallabschwächung	31
3.2.9. Rauchen, atopische Erkrankungen und Schallabschwächung	32
3.2.10. Schallgeschwindigkeit (SOS)	33
3.2.11. Altersgruppen und Schallgeschwindigkeit	34
3.2.12. Asthmaschweregrad (ASG) und Schallgeschwindigkeit (SOS)	35
3.2.13. Rauchen, atopische Erkrankungen und Schallgeschwindigkeit	36
3.2.14. Zusammenfassung Schallabschwächung und Schallgeschwindigkeit	37
3.2.15. Korrelation zwischen Schallabschwächung und Schallgeschwindigkeit	37
3.3. SCORAD Index (SI)	39
3.3.1. SCORAD Index und Nahrungsmittelallergie	40
3.3.2. SCORAD Index und Asthmaschweregrad	41
3.3.3. Atopische Dermatitis und Knochenanalyse	42

3.4. Medikamente	44
3.4.1. Inhalative Corticosteroide (ICS)	44
3.4.2. Therapiebeginn und -dauer	45
3.4.3. Weitere Medikamente	45
3.4.4. Inhalative Corticoisteroide (ICS) und anthropometrische Daten.....	46
3.4.5. ICS und Knochenparameter	46
3.4.6. Glucocorticoidwirkstoff und Knochenparameter.....	50
3.4.7. Glucocorticoiddosis und Knochenparameter	51
3.4.8. Fluticasondosis und Schallabschwächung	52
3.4.9. Fluticasondosis und Schallgeschwindigkeit.....	53
3.4.10. Therapiedauer inhalativer Glucocorticoide und Knochenparameter	54
3.4.11. Begleittherapie und Knochenparameter.....	55
3.4.12. Odds Ratio (OR)	58
3.5. Pubertätsstadien nach Tanner	59
3.5.1. Pubertätsstadien und Schallabschwächung.....	59
3.5.2. Pubertätsstadien und Schallgeschwindigkeit	61
3.5.3. Pubertätsstadien und inhalative Glucocorticoide	62
4. Diskussion	63
4.1. Asthma und Übergewicht	63
4.2. Rauchen und dessen Auswirkung auf den Knochen	66
4.3. Asthma und Körperhöhe.....	68
4.4. Osteodensitometrie	72
4.4.1. Grenzen der Methode.....	78
4.4.2. QUS in der Pädiatrie	79
4.4.3. Ultraschall und Knochenstoffwechselstörungen bei Kindern.....	82
4.5. Glucocorticoide und deren Auswirkungen auf den Knochen.....	83
4.5.1. Ursachen einer steroid-induzierten Osteoporose durch Glucocorticoide	83
4.5.2. Inhalative Glucocorticoide.....	84
4.5.3. Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern	88
4.5.4. Inhalative Glucocorticoide bei Kindern.....	89
4.5.5. Einfluss des Wirkstoffes inhalativer Glucocorticoide	90
4.5.6. Einfluss des Asthmaschweregrades	91
4.5.7. Schwellendosis und Behandlungsdauer.....	93
4.6. Limitationen der Studie	94
4.7. Ausblick.....	96
4.8. Schlussfolgerungen.....	98
5. Literaturverzeichnis.....	100
6. Anhang	117
7. Ehrenwörtliche Erklärung	121
8. Lebenslauf	122
9. Danksagung	123

1. Einführung in die Problematik

Die Erkrankung Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen mit einer geschätzten Anzahl von 300 Millionen Patienten weltweit (Dahl 2006). Im Kindesalter stellt Asthma bronchiale in den westlichen Ländern sogar die häufigste chronische Erkrankung dar (von Mutius 1999, O'Connell 2005). Die zum Formenkreis der Atopie gehörende Krankheit ist oft mit schwerwiegenden Konsequenzen für das Alltagsleben der Betroffenen verbunden und somit auch von enormer gesundheitspolitischer Relevanz, da sie zu erheblichen Einbußen der Aktivität der Betroffenen, wie z.B. Schulausfall oder Arbeitsunfähigkeit, führen kann (von Mutius 1999).

In den Anfängen der Asthmatherapie ist lediglich eine Akutbehandlung bei Exazerbationen durchführbar gewesen. Mit der Entwicklung von inhalativen Glucocorticoiden ist nun jedoch eine effektive kontinuierliche prophylaktische Therapie möglich, die das Auftreten von Exazerbationen begrenzen soll. Da gezeigt werden konnte, dass mit Hilfe von inhalativen Glucocorticoiden sowohl die Mortalität als auch die Morbidität von Patienten mit Asthma bronchiale entscheidend verbessert werden kann (Dahl 2006, Dyer et al. 2006), sind diese Medikamente heutzutage bei Kindern und Erwachsenen First-line-Therapie in der Behandlung des Asthma bronchiale (Bonala et al. 2000, Allen (b) 2002, Sharma et al. 2003, Dahl 2006). Als solche werden sie momentan häufiger und über immer längere Zeiträume verschrieben als je zuvor. Das hat dazu geführt, dass bereits 3 Prozent der gesamten europäischen Bevölkerung eine inhalative Corticoidtherapie erhalten (Wong et al. 2000).

Durch die topische Applikation ist die Notwendigkeit des Einsatzes systemischer Glucocorticoide deutlich gesunken und folglich auch das damit verbundene Risiko von systemischen Nebenwirkungen. Es haben sich jedoch in der Literatur Hinweise dafür gehäuft, dass auch inhalative Glucocorticoide solche unerwünschten Effekte verursachen können. Beschrieben worden sind Einflüsse auf den adrenergen Regelkreis (Ebeling et al. 1998, Bartkowiak-Emeryk et al. 2004), Einflüsse auf die Haut (Mak et al. 1992, Capewell et al. 1990) und auf die Anzahl hämatologischer Zellen (Blais et al. 1982, Evans et al. 1993).

Die Möglichkeit des negativen Einflusses auf die Knochendichte mit der Konsequenz der Ausbildung einer steroid-induzierten Osteoporose ist eine weitere vermutete Nebenwirkung der inhalativen Corticoidmedikation. Sollte es einen solchen Zusammenhang geben, wäre dieser bei Kindern besonders fatal, da im Kindes- und Jugendalter die größte Zunahme der Knochenmasse erfolgt, um dann im jungen Erwachsenenalter den höchsten Wert, die sogenannte „peak bone mass“, zu erreichen (Kinberg et al. 1994). Da es anschließend über den gesamten Zeitraum des restlichen Lebens zu einem langsamen, aber stetigen Abbau dieser

Knochenmasse kommt, ist es besonders wichtig eine (ausreichend) hohe peak bone mass zu erreichen, um der späteren Ausbildung einer Osteoporose vorzubeugen.

Im Kindesalter existieren verschiedene Risikofaktoren, welche negativ auf die Knochen- substanz einwirken können. Manche Autoren vermuten auch einen negativen Einfluss der Erkrankung Asthma bronchiale auf die Ausprägung der Knochendichte, andere bestreiten wiederum diesen Ansatz. Ob inhalative Glucocorticoide ebenfalls zu den Risikofaktoren einer verminderten Knochendichte gehören, wird seit einiger Zeit heftig in der Literatur diskutiert. Diese Punkte sind daher ein grundlegender Bestandteil der vorliegenden Studie, welche die Knochenqualität bei Kindern mit Asthma bronchiale prüfen und dabei besonders den Einfluss einer inhalativen Glucocorticoidtherapie untersuchen will.

Bis vor einigen Jahren haben zur Einschätzung der Knochendichte nur röntgenstrahlungs- basierte Verfahren wie die duale Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und die quantitative Computertomographie (QCT) zur Verfügung gestanden. Mit der Entwicklung von ultraschall- basierten Messverfahren, dem sogenannten quantitativen Ultraschall (QUS), haben sich je- doch neue Wege eröffnet, Aussagen über die Knochensubstanz zu treffen, ohne den Patienten einer Röntgenstrahlung auszusetzen. Dieser Aspekt macht das ultraschallbasierte Mess- verfahren gerade für die Pädiatrie interessant. Darüber hinaus mehren sich Hinweise dafür, dass mit dem quantitativen Ultraschall nicht nur eine Aussage über die Knochendichte, sondern auch eine Aussage über die Knochenqualität im Sinne der Frakturstabilität getroffen werden kann. Da die Methode der QUS-Messungen noch relativ neu ist, gibt es einige Stimmen, welche dem Verfahren kritisch gegenüber stehen und weitere Studien zur Vali- dierung der Methode fordern. Offiziell werden QUS-Messungen daher noch nicht zur Osteoporosediagnostik empfohlen. Da der quantitative Ultraschall jedoch zunehmend in das Zentrum wissenschaftlichen Interesses rückt, nimmt die Zahl der Studien bereits zu. Bisher sind Arbeiten mit dieser Messmethode jedoch fast ausschließlich an Erwachsenen, respektive postmenopausalen Frauen, durchgeführt worden.

Die vorliegende Studie will daher erstmals in einer Querschnittserhebung die quantitativen Ultraschallparameter bei Kindern mit Asthma bronchiale erforschen und diese mit den Daten von gesunden Kindern vergleichen. Als Referenzwerte dienen hierbei die an dem gleichen Messgerät (SAHARA®) anhand von 3299 gesunden Kindern aus dem Raum Jena im Alter von 6 bis 18 Jahren gewonnenen Daten (Wünsche et al. 2000).

Die zentralen Fragestellungen dieser Studie lauten daher: Weisen Asthmatiker verminderte QUS-Parameter auf? Und: Haben inhalative Glucocorticoide einen Einfluß auf den Knochen?

2. Patienten und Methodik

2.1. Studienumfang und Auswahlkriterien

In die vorliegende Studie sind 184 an Asthma bronchiale erkrankte Kinder und Jugendliche einbezogen worden. Darunter befinden sich 101 Jungen und 83 Mädchen im Alter von 5,5 bis 19,4 Jahren. Das Durchschnittsalter liegt bei $11,8 \pm 3,0$ Jahren.

Die Beteiligten sind ausschließlich aus dem Patientengut der Spezialsprechstunde für Asthma bronchiale an der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena akquiriert worden.

Das Einschlusskriterium ist die klinisch gesicherte Erkrankung an Asthma bronchiale gewesen. Ein wichtiges Ausschlusskriterium hat das zusätzliche Leiden an chronischen Erkrankungen nichtatopischer Genese dargestellt, da nicht auszuschließen ist, dass diese Krankheiten oder ihre Therapien einen Einfluss auf die Knochendichte ausüben können.

Als zweites Ausschlusskriterium ist eine Patientenschuhgröße von weniger als 28 definiert worden, da bei dem in dieser Studie verwendeten Knochensonometer SAHARA® aus technischen Gründen unterhalb dieser Schuhgröße keine verlässliche Datenermittlung möglich ist und daher auch keine Referenzwerte vorliegen.

2.2. Datenerfassung

2.2.1. Statistische Bereiche

Entsprechend der allgemein üblichen Form von Publikationen mit anthropometrischem Hintergrund sind in der vorliegenden Arbeit drei statistische Bereiche berücksichtigt worden. Daten im engeren Referenzbereich bezeichnen Werte innerhalb der einfachen Standardabweichung. Im erweiterten Referenzbereich liegen Werte, welche sich außerhalb der einfachen, jedoch noch innerhalb der doppelten Standardabweichung befinden. Der dritte Bereich umfasst alle außerhalb der doppelten Standardabweichung liegenden Werte.

2.2.2. Lebensalter

Durch das Erfassen der Geburts- und Untersuchungszeitpunkte kann das Lebensalter für jeden Patienten auf den Tag genau berechnet werden. Um eine statistische Auswertung zu erleichtern sind die Daten auf ganze Monate gerundet und in das Dezimalsystem überführt worden.

Ein Kind, welches 7 Jahre, 5 Monate und 15 Tage alt ist, wird als 7 Jahre und 5 Monate alt angegeben. In Dezimalzahlen übersetzt ist dieses Kind folglich 7,4 Jahre alt. Wäre es einen Tag älter, würde es bereits als 7 Jahre und 6 Monate alt gelten, also 7,5 Jahre alt sein.

Desweiteren sind aus statistischen Gründen mehrere Lebensjahre in Gruppen zusammengefasst worden. Die ersten 3 Gruppen beinhalten jeweils 3 Lebensjahre (5-8,0; 8,1-11,0; 11,1-14,0). In der vierten Gruppe befinden sich alle Kinder, die älter als 14 Jahre alt sind. Tabelle 1 (Tab. 1) stellt die Verteilung der Patienten in den Altersgruppen dar.

Tab.1: Altersverteilung

Geschlecht	Altersgruppen				Gesamt
	1	2	3	4	
Jungen	14 (13,9%)	28 (27,7%)	40 (39,6%)	19 (18,8%)	101 (100,0%)
Mädchen	9 (10,8%)	25 (30,1%)	29 (34,9%)	20 (24,1%)	83 (100,0%)
Gesamt	23 (12,5%)	53 (28,8%)	69 (37,5%)	39 (21,2%)	184 (100,0%)

Altersgruppen: 1: 5 – 8,0 Jahre, 2: 8,1 – 11,0 Jahre; 3: 11,1 – 14,0 Jahre, 4: über 14 Jahre

2.2.3. Erkrankungen

Zum Formenkreis der Atopie werden neben dem Asthma bronchiale auch die atopische Rhinokonjunktivitis und die atopische Dermatitis gezählt. Häufig liegt bei Atopikern eine Ko-inzidenz von zwei oder sogar drei dieser Erkrankungen vor. Um diesem Sachverhalt bei der statistischen Auswertung gerecht zu werden, ist eine Gruppeneinteilung durchgeführt worden:

1= nur Asthma bronchiale (26,6%)

2= Asthma und atopische Rhinokonjunktivitis (35,3%)

3= Asthma und atopische Dermatitis (5,4%)

4= Asthma und atopische Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis (32,6%)

Die Zahlen in Klammern geben den prozentualen Anteil der Kinder an den Gruppen für die vorliegende Studie an. In der folgenden Abbildung (Abb.1) wird die Verteilung der Jungen und Mädchen in den verschiedenen Erkrankungsgruppen verdeutlicht.

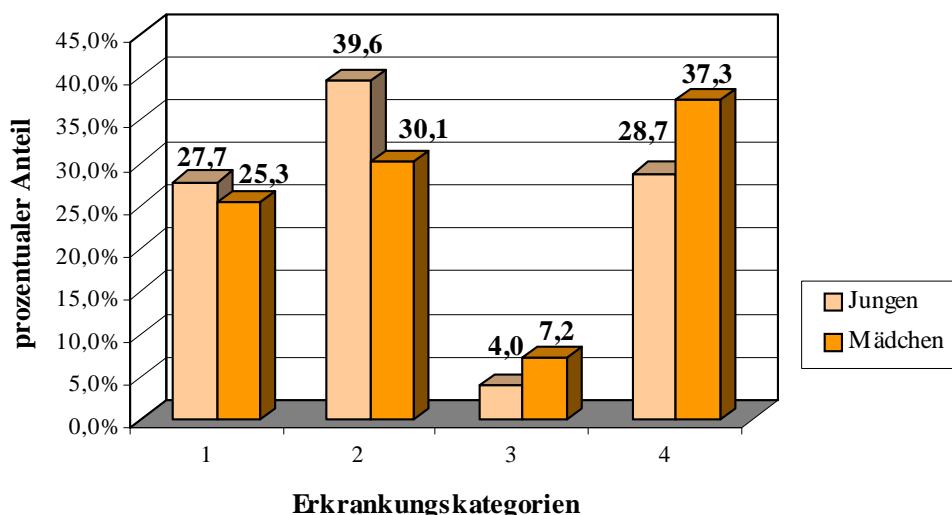


Abb.1: Erkrankungsverteilung von Mädchen und Jungen (Kategorien s.o.)

2.2.4. Asthmaschweregrad (ASG)

Die Einteilung des Asthmaschweregrades orientiert sich an den Empfehlungen der amerikanischen Global Initiative for Asthma (GINA) von 2005 (www.ginasthma.org). In der vorliegenden Studie richtet sich die Bestimmung des ASG nach dem dort gezeigten Stufenplan. Kinder bei welchen nur selten Asthmaanfälle auftreten (am Tag weniger als einmal in der Woche, in der Nacht maximal zweimal im Monat) haben den ASG 1. Diese Patienten werden mit einer Bedarfsmedikation behandelt (z.B. Beta2-Sympathomimetika). In den höheren Schweregraden treten die Anfälle häufiger auf, einhergehend mit eingeschränkten Lungenfunktionsmesswerten, sodass eine Dauertherapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) notwendig wird. In der Publikation der GINA ist dazu eine altersabhängige Einteilung der Tagesdosen vorgenommen worden, welche in Tabelle 2 wiedergegeben wird.

Tab. 2: altersabhängige Tagesdosen in µg laut GINA 2005 (www.ginasthma.org)

Medikament	niedrige Tagesdosen [µg]		mittlere Tagesdosen [µg]		hohe Tagesdosis [µg]	
	>12a	<12a	>12a	<12a	>12a	<12a
Beclomethason-CFC	200-500	100-250	501-1000	251-500	>1000	>500
Beclomethason-HFA	100-250	50-200	251-500	201-400	>500	>400
Budesonid-DPI	200-600	100-200	601-1000	201-600	>1000	>600
Budesonid Inhalationslösung	500-1000	250-500	1001-2000	501-1000	>2000	>1000
Fluticason	50-250	100-200	251-500	201-400	>500	>400
Mometason	200-400		401-800		>800	

a= Jahre, CFC= Chlorofluorocarbon, HFA= Hydrofluoroalkane, DPI= dry powder inhalation

Kinder mit einem ASG 2 benötigen lediglich niedrige Dosen von ICS, bei einem ASG 3 werden mittlere Tagesdosen eingesetzt und bei einem ASG 4 ist eine hohe tägliche Steroiddosis notwendig. Bei jedem Schweregrad ist eine zusätzliche Bedarfsmedikation, zum Beispiel mit einem Beta2-Sympathomimetikum oder bei Unverträglichkeit mit Ipratropiumbromid, möglich.

Bei den asthmakranken Kindern der vorliegenden Studie liegt am häufigsten der ASG 1 vor. Der Anteil der Patienten an den Schweregradklassen nimmt mit zunehmender Asthmaschwere ab. Der ASG 4 ist somit am wenigsten vertreten. Tabelle 3 gibt einen detaillierten Überblick über die Häufigkeitsverteilungen.

Tab: 3 Häufigkeitsverteilungen des Asthmaschweregrades

Geschlecht	Asthmaschweregrad (ASG)				Gesamt
	1	2	3	4	
Jungen	44 (43,6%)	29 (28,7%)	20 (19,8%)	8 (7,9%)	101 (100%)
Mädchen	50 (60,2%)	21 (25,3%)	7 (8,4%)	5 (6,0%)	83 (100%)
Gesamt	94 (51,1%)	50 (27,2%)	27 (14,7%)	13 (7,1%)	184 (100%)

Bei den Mädchen liegt häufiger der ASG 1 vor als bei den Jungen, dafür ist der Anteil am ASG 3 jedoch bei den Mädchen geringer als bei den männlichen Patienten (Abbildung 2). Diese Verteilungsunterschiede zwischen Jungen und Mädchen sind jedoch nicht statistisch signifikant.

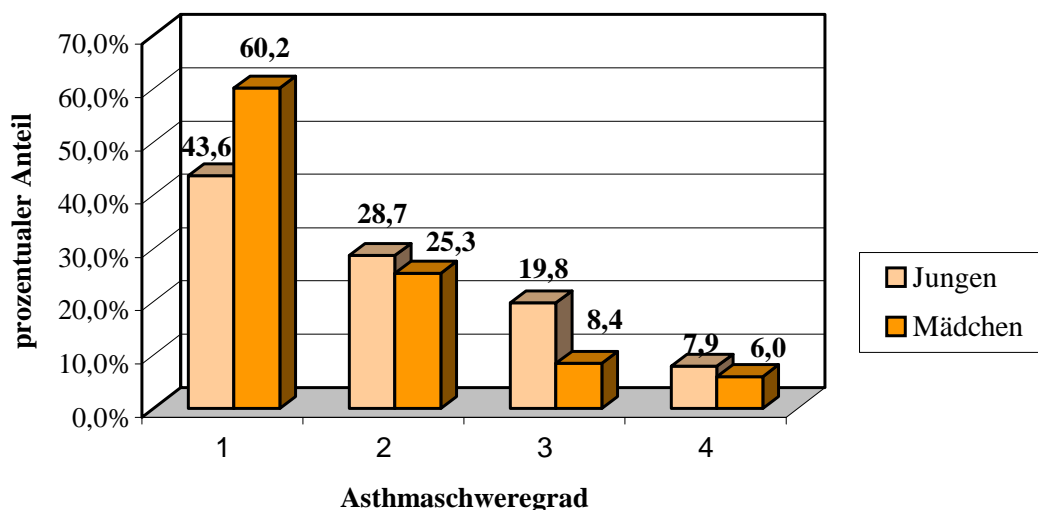


Abb.2: Häufigkeitsverteilungen von Jungen und Mädchen in den Asthmaschweregraden

2.2.5. Atopiebeginn und familiäre Disposition

In der vorliegenden Studie ist das erstmalige Auftreten einer Erkrankung des atopischen Formenkreises bei den Patienten erfasst worden, sowie das Vorkommen derselben in der Familie. Um die Ausprägung der familiären Belastung zu eruieren, sind hierbei die Verwandtschaftsgrade berücksichtigt worden. Zur Realisierung einer statistischen Auswertung ist auch hier eine Gruppeneinteilung vorgenommen worden:

Beginn Atopie (in Lebensjahren):

1. Säugling (Sgl.)	$0 < x \leq 1$	(n = 49)
2. Kleinkind (KK)	$1 < x \leq 3$	(n = 30)
3. Vorschulkind	$3 < x \leq 6$	(n = 27)
4. Schulkind	$6 < x \leq 12$	(n = 43)
5. Jugendliche(r)	$12 < x \leq 18$	(n = 0)

Insgesamt 149 Kinder beziehungsweise deren Eltern konnten Auskunft über den Beginn der atopischen Erkrankung geben.

- Familiäre Belastung:
1. keine Belastung
 2. Verwandte 2° oder weniger (Großeltern, Tante, Onkel, Cousin/Cousine) betroffen
 3. 1 Verwandter 1° (Geschwister oder 1 Elternteil) betroffen
 4. 2 oder mehr Verwandte 1° (beide Elternteile oder Eltern + Geschwister) betroffen

2.2.6. SCORAD Index (SI)

Um die Ausprägung der atopischen Dermatitis zum Untersuchungszeitpunkt individuell bestimmen zu können, ist für jeden Patienten der SCORAD Index berechnet worden. Die Bezeichnung leitet sich vom Englischen „scoring atopic dermatitis“ ab und entstammt einem Report der European Task Force on Atopic Dermatitis, welche ein System zur Schweregradeinteilung bei dieser Krankheit entwickelt hat (Stalder und Taieb 1993).

Hierbei werden 3 Teilbereiche berücksichtigt.

Im ersten Bereich A wird der prozentuale Anteil am gesamten Integument angegeben, welcher von den krankhaften Veränderungen betroffen ist. Hierfür ist die für Kinder modifizierte Neuner-Regel maßgeblich, welche zur besseren Veranschaulichung in einer schematischen

Zeichnung (Abb.3 im Anhang) von Front- und Rückseite eines menschlichen Körpers auf dem Bewertungsbogen dargestellt ist. Die in Klammern stehenden Zahlen werden bei Kindern unter 2 Jahren verwendet. Diese Modifikation berücksichtigt die in diesem Alter typischen Körperproportionen.

In Teil B wird die Intensität der einzelnen Symptome angegeben. Alle 6 Symptome (Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation, Trockenheit) werden in Schweregrade von 0 bis 3 eingestuft, wobei 3 die stärkste Ausprägung darstellt und 0 die Abwesenheit des Symptoms bedeutet. Die Bewertungen werden an repräsentativen Körperstellen vorgenommen und es werden nur ganze Punkte vergeben.

Teil C beinhaltet die Bewertung der subjektiven Symptome Pruritus und Schlaflosigkeit anhand einer visuellen Analogskala (0 – 10 cm).

Nach Erfassen der einzelnen Parameter wird der SCORAD Index nach folgender Formel berechnet: $SI = (A/5) + (7B/2) + C$. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 103.

Die Einteilung des SCORAD Index' der Patienten ist im Rahmen der klinischen Routine in der Spezialsprechstunde für Asthma an der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena erfolgt. Alle Patienten sind von ein und demselben Untersucher beurteilt worden.

2.2.7. Pubertätsstadien

Entsprechend den Pubertätsstadien nach Tanner (Tanner 1962) sind 140 Patienten in 3 Gruppen eingeteilt worden:

- | | |
|---------------------------------|----------|
| 1 = Patient(in) präpubertär | (n = 75) |
| 2 = Patient(in) in der Pubertät | (n = 39) |
| 3 = Patient(in) postpubertär | (n = 26) |

2.2.8. Medikamente

Besondere Aufmerksamkeit ist auf die Erfassung der Therapeutika der Patienten gelegt worden. Vor allem die Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden (ICS) ist von Interesse gewesen. Folgende Parameter sind erfasst worden:

1. Sind ICS zum Untersuchungszeitpunkt eingenommen worden?
2. Welchen Wirkstoff erhalten die Kinder?
3. Wie hoch ist die Tagesdosis des Glucocorticoids?
4. Seit wann besteht eine Therapie mit ICS?

5. Wenn keine Glucocorticoide zum Untersuchungszeitpunkt eingenommen werden, hat eventuell früher einmal eine solche Therapie bestanden?
6. Besteht neben der Einnahme von ICS eine zusätzliche Medikation? Wenn ja, welche (Beta2-Sympathomimetika, Leukotrien- Rezeptorantagonisten, Mastzellstabilisatoren)

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Querschnittsstudie handelt, konnten weder Dosisveränderungen noch Wirkstoffwechsel von ICS in der Vergangenheit berücksichtigt werden. Entscheidend für die vorliegenden Berechnungen ist die Nutzung des Medikamentes und dessen Dosierung zum Untersuchungszeitpunkt gewesen. Für die Bestimmung der Therapiedauer mit topischen Glucocorticoiden ist der Zeitabschnitt gewählt worden, welcher direkt vor dem Untersuchungszeitpunkt gelegen und eine durchgehende Steroidtherapie aufgewiesen hat, unabhängig davon, ob eine Dosisänderung oder ein Wirkstoffwechsel vorgelegen haben oder nicht. Die daraus resultierenden Zeitabschnitte sind für die statistische Auswertung analog den Berechnungen für das Lebensalter in das Dezimalsystem überführt worden.

In der Vergangenheit liegende Therapieabschnitte, welche durch ICS-freie Intervalle vom Untersuchungszeitraum getrennt waren, sind für die Berechnung der Therapiedauer nicht berücksichtigt worden.

2.2.9. Körperhöhe, Körpergewicht und Body Mass Index (BMI)

Die Körperhöhe ist nach der von Martin und Saller standardisierten Methode unter Verwendung eines Anthropometers bestimmt worden (Martin und Saller 1959). Die Messgenauigkeit hat bei $\pm 0,5$ cm gelegen. Das Körpergewicht ist mit einer Präzisionswaage auf 100 g genau bestimmt worden.

Aus den erhobenen Daten zur Körperhöhe und des Körpergewichts konnte nach der Formel

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht}(kg)}{\text{Körperhöhe}^2(m^2)} \quad (\text{Keys et al. 1972})$$

der Body Mass Index individuell für jeden

Patienten berechnet werden. Das Ergebnis ist auf zwei Dezimalstellen gerundet worden.

Zur Beurteilung der jeweiligen Daten werden aktuelle Referenzwerte verwendet (Kromeyer-Hausschild et al. 2001). Diese basieren auf einer Meta-Analyse der Körperhöhen- und Körpergewichtsdaten von insgesamt 34422 Mädchen und Jungen im Alter von 0 bis 18 Jahren aus ganz Deutschland. Somit konnten erstmals Perzentilen erstellt werden, welche als Referenz für das Kindes und Jugendalter empfohlen werden. (Kromeyer-Hausschild et al.2001)

2.2.10. Knochenanalyse

Zur Messung von Schallabschwächung und Schallgeschwindigkeit am Calcaneus ist das Gerät SAHARA® (HOLOGIC, Inc. Bedford, MA, USA) verwendet worden, welches auf Ultraschallbasis arbeitet. Erfasst worden sind die Parameter broadband ultrasound attenuation (BUA) [dB/MHz], sowie speed of sound (SOS) [m/sec].

Die Schallabschwächung (BUA) gibt die Energieabschwächung der Ultraschallwellen bei Durchgang durch den Knochen als Funktion der Frequenz wieder (Kann 2001). Die SOS ist die (Durchgangs-) Geschwindigkeit einer Schallwelle durch den Knochen (Kann 2001). Im Gegensatz zur gängigen bildgebenden Ultraschalldiagnostik, beispielsweise an parenchymatösen Organen, handelt es sich hierbei nicht um reflexive sondern um transmittive Schallverfahren. Auf der einen Seite des Knochens befindet sich die Schallquelle, auf der anderen Seite des Knochens der Schallempfänger (Kann 2001).

Die Messungen der Schallabschwächung und der Schallgeschwindigkeit unter Anwendung des Knochensonometers SAHARA® sind wie folgt vorgenommen worden: Der Fuß des sitzenden Patienten wird unter standardisierten Bedingungen unter Verwendung einer Positionierungshilfe in dem Gerät fixiert, so dass eine Positionsänderung während der Messung verhindert wird. Da SAHARA® ein wasserfreies System ist, konnte für die Messung ein konventionelles Ultraschallgel verwendet werden. Es haben stets dieselben standardisierten Untersuchungsbedingungen vorgelegen (Raumtemperatur, Luftfeuchte, Gelmenge und –art, gleiches Personal, identisches Gerät). Zur Qualitätskontrolle ist täglich die Untersuchung eines Phantoms vor der ersten durchgeführten Messung erfolgt.

Die Abbildungen 4 und 5 (Abb.4 & 5) zeigen das Gerät SAHARA® während eines Messverfahrens.



Abb.4: Fuß eines Patienten im Messgerät

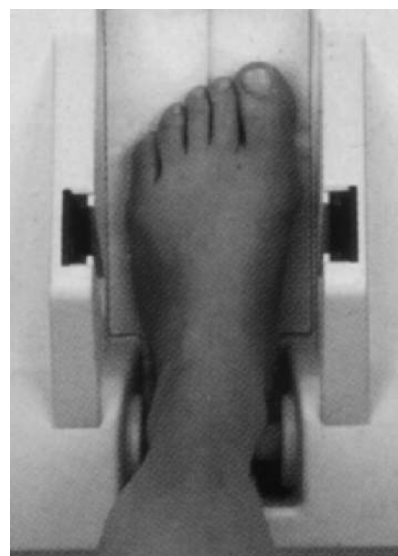


Abb.5: Fußpositionierung (Nahaufnahme)

Unter diesen Bedingungen wird an jedem Fuß eine fünffache Messung vorgenommen, der jeweilige Mittelwert wird automatisch vom Computer errechnet. Anschließend sind die Daten mit Referenzwerten verglichen worden (Wünsche K et al. 2000). Die in dieser Arbeit verwendeten Referenzwerte sind 1999 mit dem gleichen Gerät anhand von 3299 gesunden Kindern aus dem Raum Jena im Alter von 6 bis 18 Jahren ermittelt worden. (Wünsche K et al. 2000)

2.2.11. Rauchen

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und Asthma (Murray und Morrison 1992) beziehungsweise zwischen Rauchen und der Knochendichte (Gerdhem und Obrant 2002) existiert.

Aus diesem Grund ist der Grad der Belastung durch aktives oder passives Rauchen für die vorliegende Studie von Interesse. Die Patienten sind eingehend darüber befragt und ihre Angaben in drei Gruppen eingeteilt worden: aktives Rauchen des Patienten selbst, einatmen von Tabakrauch (sogenanntes passives Rauchen) im Falle rauchender Familienangehöriger oder drittens keine Belastung, da kein Raucher im näheren Umfeld der Kinder vorhanden ist.

2.3. Votum der Ethikkommission

Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission für die Studie vor.

2.4. Statistische Auswertung

Zunächst ist die Deskription der Daten durch die Angabe prozentualer Verteilungen sowie von Medianen und Mittelwerten mit Standardabweichungen erfolgt.

Desweiteren sind die Messwerte auf das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht worden. Bei der vorliegenden Arbeit liegt häufig eine schiefe Verteilung der Messwerte vor, so dass die mittleren Ränge mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests bzw. des Kruskal-Wallis-Tests verglichen worden sind.

Weiterhin sind zur statistischen Auswertung Kontingenztafelanalysen, der Chi-Quadrat-Test und Korrelationsberechnungen nach Pearson und Spearman durchgeführt worden.

Das statistische Niveau wird auf ein $p < 0,05$ festgelegt.

Für die Messwerte der Knochenparameter BUA und SOS ist der Standard-Deviation-Score (SDS) analog zum Z-score der Osteologie Erwachsener nach folgender Formel ermittelt worden: $SDS = \frac{x - \bar{x}}{s}$. X entspricht hierbei dem Einzelwert, \bar{x} dem Mittelwert einer

Vergleichsgruppe und s ist die Standardabweichung dieser Vergleichsgruppe. Somit ist es möglich, die einzelnen Messwerte in Relation zu einem körperlsgewichts-, körperlshöhen- bzw. altersgleichen Referenzkollektiv zu setzen. In der vorliegenden Arbeit haben die von Wünsche et al. am selben Gerät unter identischen Bedingungen untersuchten 3299 Kinder aus dem Raum Jena im Alter von 6 bis 18 Jahren als Vergleichsgruppe gedient. (Wünsche K et al. 2000)

Die Notwendigkeit der Einführung des SDS- Wertes in die vorliegende Arbeit ergibt sich aus der großen Altersabhängigkeit der gemessenen Knochenparameter. Es ist durch den SDS eine altersunabhängige quantitative Interpretation der Messwerte möglich.

Alle Berechnungen sowie die Erstellung der Grafiken erfolgten mit den Programmen SPSS und Microsoft-Office-Excel.

3. Ergebnisse

3.1. Anthropometrische Daten

Ein grundlegender Bestandteil der vorliegenden Arbeit ist die Erfassung anthropometrischer Daten asthmakranker Kinder und deren Vergleich mit aktuellen Referenzwerten gesunder, gleichaltriger Probanden gewesen (Kromeyer-Hausschild et al. 2001). Diese Vergleichsdaten beschränken sich jedoch auf ein Patientenalter von maximal 18 Jahren, so dass die Angaben von 6 älteren Patienten im Folgenden nicht ausgewertet werden konnten.

3.1.1. Körperhöhe (KH)

Der Test auf Normalverteilung fällt für die Körperhöhenmesswerte grenzwertig aus ($p=0,057$). Erwartungsgemäß steigt die Körperhöhe der Kinder mit zunehmendem Alter. Die Mädchen weisen in den Altersgruppen der jüngsten und ältesten Kinder im Mittel eine geringere KH als die Jungen auf. In den beiden mittleren Altersgruppen sind die Mädchen jedoch im Mittel erwartungsgemäß größer als die Jungen (Tabelle 4).

Tab. 4: Mediane von Körperhöhe und Körperhöhen-SDS

Kategorie	Altersgruppe	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
KH [cm]	5-8a	112,0	126,0	140,0	118,0	126,0	136,0	112,0	124,0	140,0
	8,1-11a	123,0	140,0	170,0	123,0	138,5	170,0	126,0	142,0	157,0
	11,1-14a	125,0	156,0	174,0	125,0	155,0	174,0	141,0	161,0	174,0
	>14a	152,0	169,0	189,0	156,0	173,0	189,0	152,0	165,0	176,0
KH-SDS	5-8a	-1,99	0,36	2,72	-0,92	0,43	2,72	-1,99	0,08	2,60
	8,1-11a	-2,26	0,01	3,53	-1,87	- 0,01	3,53	-2,26	0,24	1,45
	11,1-14a	-2,95	0,18	2,96	-2,95	- 0,01	2,96	-2,12	0,52	2,09
	>14a	-2,50	- 0,02	1,67	-2,45	- 0,02	1,67	-2,50	- 0,17	1,30

KH= Körperhöhe, min= Minimum, max= Maximum, a= Lebensjahre

Der Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Kindern spiegelt sich in den KH-SDS-Werten wider. Die Kinder der vorliegenden Studie zeigen insgesamt eine normale Körperhöhe. Die KH-SDS-Mediane differieren in den einzelnen Altersgruppen nur gering, so dass im Mittel kein signifikanter Körperhöhenunterschied zwischen den Altersgruppen feststellbar ist.

In den Gruppen der 5 bis 8jährigen Jungen sowie der 8 bis 11 und 11 bis 14jährigen Mädchen fällt lediglich ein leichter Trend zur Großwüchsigkeit auf, wohingegen die Mädchen, die über 14 Jahre alt sind, eine diskrete Tendenz zu einer verringerten Körpergröße aufweisen.

Durch die Feststellung, dass unter Betrachtung aller Messungen im Mittel unauffällige Medianwerte erreicht werden, kann noch keine Aussage über den Prozentsatz an Kindern mit auffälligen Körperhöhen gemacht werden. Hierfür dient Tabelle 5.

Tab. 5: Häufigkeitsverteilung der KH-SDS-Werte in den einzelnen Altersgruppen

Geschlecht	Altersgruppe	KH-Kategorie					Gesamt
		SDS < -2	-2 < SDS < -1	-1 < SDS < 1	1 > SDS > 2	SDS > 2	
Jungen	5-8a			10 (71,4%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)	14 (100,0%)
	8,1-11a		2 (7,1%)	22 (78,6%)	3 (10,7%)	1 (3,6%)	28 (100,0%)
	11,1-14a	2 (5,0%)	4 (10,0%)	25 (62,5%)	6 (15,0%)	3 (7,5%)	40 (100,0%)
	>14a	2 (11,8%)	1 (5,9%)	12 (70,6%)	2 (11,8%)		17 (100,0%)
	Gesamt	4 (4,0%)	7 (7,1%)	69 (69,7%)	14 (14,1%)	5 (5,1%)	99 (100,0%)
Mädchen	5-8a		2 (22,2%)	5 (55,6%)		2 (22,2%)	9 (100,0%)
	8,1-11a	1 (4,0%)	1 (4,0%)	18 (72,0%)	5 (20,0%)		25 (100,0%)
	11,1-14a	1 (3,4%)	2 (6,9%)	19 (65,5%)	6 (20,7%)	1 (3,4%)	29 (100,0%)
	>14a	1 (6,3%)	1 (6,3%)	12 (75,0%)	2 (12,5%)		16 (100,0%)
	Gesamt	3 (3,8%)	6 (7,6%)	54 (68,4%)	13 (16,5%)	3 (3,8%)	79 (100,0%)

a= Lebensjahre, KH= Körperhöhe

Wie in der Graphik (Abb. 6) veranschaulicht, finden sich bei 35 von 178 Kindern (19,7%) Werte oberhalb der einfachen Standardabweichung und bei 20 von 178 Kindern (11,2%) Werte unterhalb der einfachen Standardabweichung. Dieser Unterschied ist jedoch grenzwertig nicht statistisch signifikant ($p=0,059$).

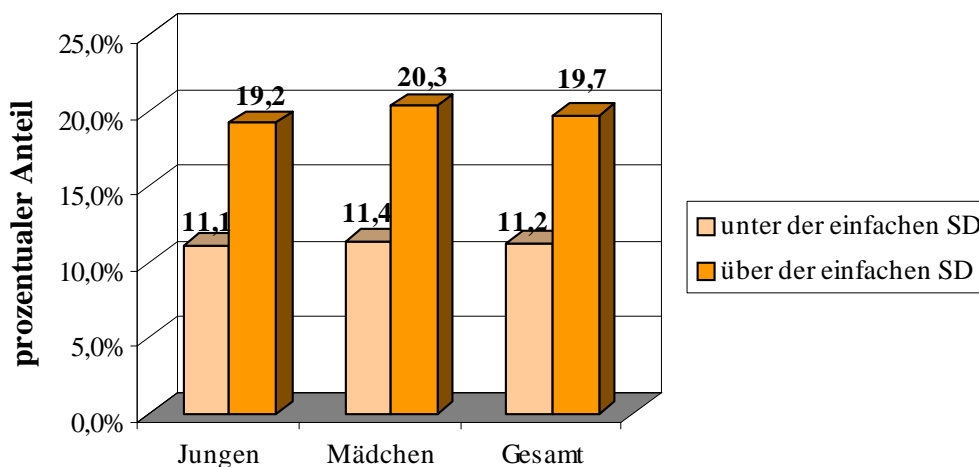


Abb. 6: KH-SDS-Werte unter- und oberhalb der einfachen Standardabweichung (SD)

Der Chi-Quadrat-Test zeigt desweiteren für die Häufigkeitsverteilung der Körperhöhe keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Jungen und Mädchen.

3.1.2. Körperhöhe (KH) und Asthmaschweregrad (ASG)

Untersucht worden sind desweiteren die Ausprägungen der Körperhöhe in Abhängigkeit vom ASG. In der Gesamtanalyse zeigt sich bei einem Vergleich der Medianwerte ein leichter Abfall von ASG 1 bis ASG 4 (153,5 cm, 149,5 cm, 149,0 cm, 147,5 cm, siehe Abbildung 7). Da diese Unterschiede nur gering ausgeprägt sind, ergibt sich keine statistische Signifikanz. Wird eine nach Geschlecht getrennte Auswertung durchgeführt, verliert sich der lineare Zusammenhang und es finden sich auch hier keine signifikanten Unterschiede der Körperhöhenmediane. (Die exakten Werte sind in Tabelle 6 im Anhang abzulesen.)

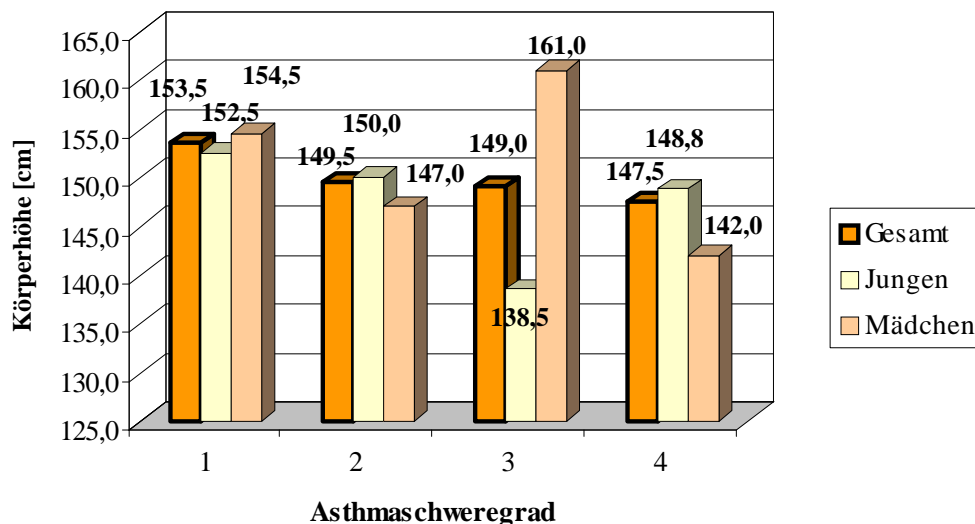


Abb. 7: Körperhöhen-Mediane in Abhängigkeit vom Asthmaschweregrad

Bei einem Vergleich der KH-SDS-Medianwerte findet sich weder ein linearer Zusammenhang, noch ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede der mittleren Ränge in den einzelnen Asthmaschweregraden. Hier zeigt sich bei den Mädchen im ASG 1 eine Tendenz zu einer erhöhten und im ASG 2 eine Tendenz zu einer verringerten Körperhöhe (Tabelle 7). Im ASG 4 kann man hingegen bei beiden Geschlechtern einen Trend zu größeren Körperhöhen feststellen, welcher ebenfalls bei den Mädchen stärker ausgeprägt ist.

Tab. 7: Mediane der Körperhöhen-SDS in den einzelnen Asthmaschweregraden (ASG)

Kategorie	ASG	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
KH-SDS	1	-2,34	0,18	3,53	-2,34	- 0,02	3,53	-2,26	0,38	2,60
	2	-2,95	- 0,05	2,96	-2,95	- 0,05	2,96	-2,50	- 0,28	1,34
	3	-2,45	0,00	2,72	-2,45	0,02	2,72	-0,89	- 0,02	1,31
	4	-1,99	0,31	2,59	-0,25	0,15	2,59	-1,99	0,35	0,93

KH= Körperhöhe, min= Minimum, max= Maximum

Eine exakte Aufschlüsselung der Prozentsätze der auffälligen KH-SDS-Werte findet sich in Tabelle 8 im Anhang wieder. Ein signifikanter Unterschied der Häufigkeitsverteilungen in den einzelnen Asthmaschweregraden zwischen Jungen und Mädchen ist nicht feststellbar.

3.1.3. Körperhöhe und Rauchverhalten

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob das Rauchverhalten Auswirkungen auf die Körperhöhe hat. Tabelle 9 zeigt, dass die oben dargestellte Tendenz zur Großwüchsigkeit nur bei Kindern nachweisbar ist, die weder unter aktiver noch passiver Rauchbelastung stehen (16 von 70 Kindern (22,9%) oberhalb gegenüber 4 von 70 Kindern (5,8%) unterhalb der einfachen Standardabweichung). In den Gruppen der Aktiv- und Passivraucher findet sich demgegenüber ein ausgeglichenes Verhältnis von Werten ober- und unterhalb der einfachen Standardabweichung.

Tab 9: Rauchverhalten und Körperhöhe (KH)

Rauchen	KH-Kategorie					Gesamt
	SDS< -2	-2<SDS<-1	-1<SDS<1	1>SDS >2	SDS> 2	
1		1 (12,5%)	6 (75,0%)	1 (12,5%)		8 (100,0%)
2	4 (8,3%)	4 (8,3%)	32 (66,7%)	5 (10,4%)	3 (6,3%)	48 (100,0%)
3	2 (2,9%)	2 (2,9%)	50 (71,4%)	13 (18,6%)	3 (4,3%)	70 (100,0%)
Gesamt	6 (4,8%)	7 (5,6%)	88 (69,8%)	19 (15,1)	6 (4,8%)	126 (100,0%)

1= aktives Rauchen; 2= passives Rauchen; 3= kein Raucher in der Umgebung des Kindes

Bei der Analyse der KH-SDS-Medianwerte sind weder ein linearer Verlauf noch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien des Rauchverhaltens feststellbar.

3.1.4. Körpergewicht (KG)

Analog zur Körperhöhe sind die Körpergewichtsdaten ausgewertet worden. Die KG-Messwerte der Mädchen sind normalverteilt, die der Jungen allerdings nicht ($p = 0,013$).

Analog zur KH steigt das Körpergewicht erwartungsgemäß mit zunehmendem Lebensalter. Die Jungen der vorliegenden Studie sind – außer in der Gruppe der 11 bis 14jährigen – im Mittel schwerer als die Mädchen (Tabelle 10).

Tab. 10: Mediane von Körpergewicht und Körpergewichts-SDS

Kategorie	Altersgruppe	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
KG [kg]	5-8a	16,0	23,0	31,0	19,0	24,3	31,0	16,0	22,0	30,0
	8-11a	23,0	37,0	60,0	23,0	37,5	60,0	23,5	36,0	50,0
	11-14a	28,2	46,0	82,0	28,2	41,6	82,0	35,0	52,0	81,5
	>14a	40,0	58,0	84,0	40,0	59,0	84,0	47,0	56,5	68,0
KG- SDS	5-8a	-2,99	- 0,23	1,59	-1,76	- 0,07	1,59	-2,99	- 0,37	1,04
	8-11a	-2,04	0,46	2,16	-2,04	0,56	2,16	-1,90	0,28	2,04
	11-14a	-2,40	0,19	2,86	-2,40	0,03	2,86	-1,08	0,52	2,59
	>14a	-2,54	0,13	1,36	-2,54	0,04	1,28	-1,37	0,14	1,36

KG= Körpergewicht, min= Minimum, max= Maximum, kg= Kilogramm, a= Lebensjahre

Im Vergleich zu gesunden Kindern weisen die Mädchen in der Altersklasse der 5 bis 8jährigen ein verringertes Körpergewicht auf. Bei den Jungen lässt sich lediglich bei den 8 bis 11jährigen eine deutliche Tendenz zu einem erhöhten KG feststellen. Bei den Mädchen findet sich dieser Sachverhalt in allen anderen Altersgruppen (außer der der 5 bis 8jährigen) wieder. Der höchste Medianwert ist hier in der Gruppe der 11 bis 14jährigen zu beobachten.

Die KG-SDS-Medianwerte unterscheiden sich jedoch weder bei einer nach Geschlecht getrennten Analyse noch bei der Gesamtauswertung in den Altersgruppen signifikant voneinander. Der exakte Prozentsatz von Kindern mit auffälligem Körpergewicht lässt sich in Tabelle 11 im Anhang ablesen.

Bei der Betrachtung aller Kinder der vorliegenden Studie lässt sich ein Überwiegen der KG-SDS-Werte oberhalb (40 von 178 Kindern, entsprechend 22,5%) gegenüber unterhalb der einfachen Standardabweichung (26 von 178 Kindern, entsprechend 14,6%) beobachten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

3.1.5. Körpergewicht und Asthmaschweregrad

Analog zur Körperhöhe ist eine Abnahme des mittleren Körpergewichts von ASG 1 bis ASG 4 zu verzeichnen (45,5 kg, 43,5 kg, 39,0 kg, 38,0 kg). Diese Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant. Ebenso wie bei der Auswertung der KH ist dieser lineare Verlauf der Mediane in einer geschlechtsspezifischen Analyse nicht mehr nachweisbar und es lassen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede der Körpergewichtsmediane feststellen (siehe Tabelle 12 im Anhang).

Bei einem Vergleich der KG-SDS-Mediane fällt in der Gesamtauswertung in allen Asthmaschweregraden eine Tendenz zu einem erhöhten KG auf, welche in ASG 1 am stärksten und in ASG 4 am schwächsten ausgeprägt ist (Tabelle 13). Eine statistische Signifikanz für diese Medianwertunterschiede lässt sich allerdings auch hier nicht nachweisen.

In einer geschlechtsspezifischen Analyse trifft das geschilderte Verhalten der Medianwerte genauso auf die Mädchen zu. Bei den Jungen findet sich als Ausnahme ein diskret negativer KG-SDS-Medianwert in ASG 3. Ein statistisch signifikanter Medianwertunterschied lässt sich jedoch auch hier nicht beobachten.

Tab.13: Medianwerte der Körpergewichts-SDS in den einzelnen Asthmaschweregraden (ASG)

Kategorie	ASG	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
KG-SDS	1	-2,54	0,33	2,86	-2,54	0,24	2,86	-1,52	0,37	2,39
	2	-2,99	0,19	2,76	-2,36	0,27	2,76	-2,99	0,19	2,59
	3	-2,40	0,08	2,39	-2,40	- 0,05	1,59	-0,66	0,14	2,39
	4	-1,14	0,05	1,45	-0,70	0,08	1,45	-1,14	0,05	0,86

KG= Körpergewicht, min= Minimum, max= Maximum

Eine exakte Aufschlüsselung der Prozentsätze der Kinder mit auffälligen Körpergewichtswerten findet sich in Tabelle 14 im Anhang.

3.1.6. Body Mass Index (BMI)

Die Daten der Körperhöhen und –gewichte sind durch die Errechnung des Body Mass Index' (BMI) zueinander in Beziehung gesetzt und ebenfalls mit Hilfe der oben genannten Referenzwerte in einen BMI-SDS überführt worden.

Da sowohl die Körperhöhe als auch das Körpergewicht mit steigendem Alter zunehmen, wächst auch der Betrag des BMI mit steigendem Lebensalter (Tabelle 15).

Tab.15: BMI- und BMI-SDS-Medianwerte in den einzelnen Altersgruppen

Kategorie	Altersgruppe	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
BMI	5-8a	12,2	15,2	18,6	12,6	15,3	18,6	12,2	15,2	16,4
	8,1-11a	14,6	18,6	24,2	14,7	19,3	24,2	14,6	18,1	23,8
	11,1-14a	12,7	18,9	32,5	12,7	18,2	32,5	15,2	19,8	28,9
	>14a	16,4	19,8	24,8	16,4	19,3	24,8	16,6	21,2	24,7
BMI-SDS	5-8a	-2,68	- 0,26	1,34	-2,60	- 0,35	1,34	-2,68	- 0,26	0,22
	8,1-11a	-1,19	0,59	2,14	-1,19	0,93	2,14	-1,08	0,43	2,02
	11,1-14a	-4,23	0,16	2,77	-4,23	0,05	2,77	-1,48	0,28	2,31
	>14a	-1,69	- 0,01	1,40	-1,69	- 0,67	1,38	-1,47	0,26	1,40

BMI= Body Mass Index, a= Lebensjahre

Bei den BMI-SDS-Werten besteht bei beiden Geschlechtern ein signifikanter Medianwertunterschied zwischen den einzelnen Altersgruppen (Jungen $p= 0,006$, Mädchen $p= 0,049$, Gesamtauswertung $p= 0,001$).

In der Gruppe der 5 bis 8jährigen zeigen beide Geschlechter einen Trend zu einem verringerten BMI. Ursache dafür ist die im Mittel erhöhte KH bei normalem KG bei den Jungen und das im Mittel verringerte KG bei normaler KH bei den Mädchen.

In der Gruppe der 8 bis 11jährigen lassen sich bei beiden Geschlechtern stark erhöhte BMI-SDS-Werte beobachten. Bei den Jungen fällt der Betrag höher aus, da diese im Mittel ein erhöhtes KG bei normaler KH aufweisen, bei den Mädchen ist hingegen im Mittel sowohl das KG als auch die KH erhöht.

Bei den 11 bis 14jährigen findet sich bei den Mädchen noch einmal das eben geschilderte Bild wieder, bei den Jungen zeigt sich ein normaler BMI-SDS-Median bei im Mittel normaler KH und KG.

Bei den über 14jährigen Kindern weisen die Jungen bei im Mittel normaler KH und normalem KG einen erniedrigten BMI-SDS-Medianwert auf. Bei den Mädchen lässt sich hingegen bei grenzwertig normalen KH- bzw. KG-SDS-Medianwerten ein leicht erhöhter BMI-SDS-Medianwert verzeichnen.

Eine exakte Aufschlüsselung der Prozentsätze der Kinder mit auffälligen BMI-Werten findet sich in Tabelle 16 im Anhang.

Da die vorangegangenen Untersuchungen gezeigt haben, dass die asthmakranken Kinder dieser Studie insgesamt zu einer erhöhter Körpergröße und einem erhöhten Körpergewicht tendieren, so finden sich auch bei der Betrachtung des BMI' aller Kinder der vorliegenden Studie mehr Werte oberhalb der einfachen Standardabweichung (39 von 178 Kindern (21,9%)) als unterhalb (25 von 178 Kindern (14,0%)), veranschaulicht in Abbildung 8. Eine statistische Signifikanz besteht bei diesem Sachverhalt allerdings nicht. Bei der Einzelanalyse

von Jungen und Mädchen verfehlt der Trend zu einem erhöhten BMI bei den Mädchen mit einem p von 0,052 die Signifikanzgrenze. Bei den Jungen besteht ebenfalls keine Signifikanz.

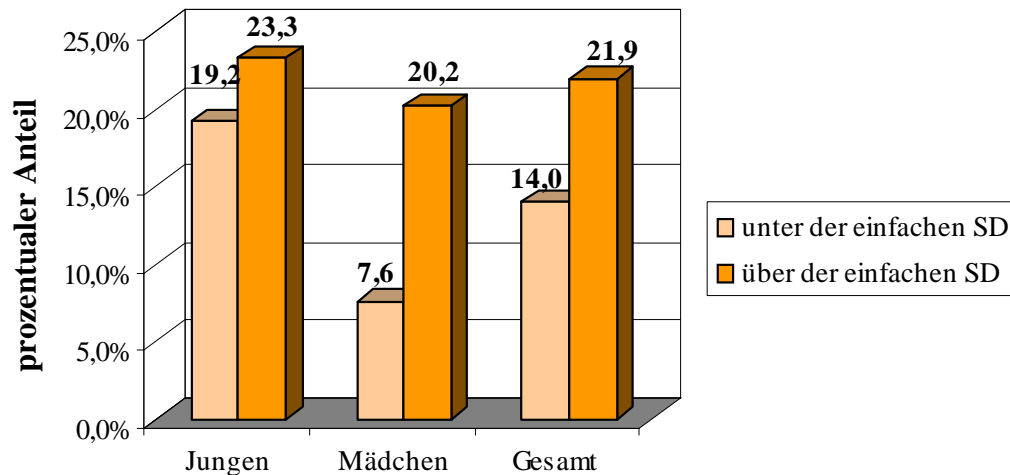


Abb. 8: BMI-SDS-Werte unter- und oberhalb der einfachen Standardabweichung (SD)

3.1.7. Asthmaschweregrad und BMI

Die BMI-SDS-Medianwerte in den einzelnen Asthmaschweregraden unterscheiden sich kaum. Die exakten Werte sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Tab. 17: BMI- und BMI-SDS-Medianwerte in den einzelnen Asthmaschweregraden (ASG)

Kategorie	ASG	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
BMI	1	12,2	19,2	32,5	12,6	19,0	32,5	12,2	19,2	28,0
	2	12,3	18,7	30,8	13,4	18,9	30,8	12,3	18,6	28,9
	3	12,6	17,3	27,6	12,6	17,0	24,8	15,2	21,3	27,6
	4	14,7	17,1	20,7	14,7	17,7	20,7	15,4	16,9	18,8
BMI-SDS	1	-2,68	0,18	2,77	-2,60	0,27	2,77	-2,68	0,18	2,14
	2	-2,96	0,29	2,45	-2,96	0,25	2,45	-2,54	0,33	2,31
	3	-4,23	- 0,07	2,11	-4,23	- 0,13	1,96	-0,22	0,17	2,11
	4	-1,27	0,04	1,67	-1,27	- 0,07	1,67	-0,57	0,04	0,95

min= Minimum, max= Maximum, BMI= Body Mass Index

3.2. Knochenanalyse

Das Kernstück der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Schallabschwächung und der Schallgeschwindigkeit am Calcaneus. Zunächst ist geprüft worden, welchen Einfluss die Faktoren Alter, Geschlecht, Körperhöhe und -gewicht auf die gemessenen Knochenparameter haben.

3.2.1. Knochenparameter und Lebensalter

Die Werte der Schallabschwächung (BUA) nehmen bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter zu (Abbildungen 9 und 10). Die Korrelationskoeffizienten (k) nach Pearson sind statistisch signifikant. Der Koeffizient beträgt 0,306 für die Jungen ($p=0,002$), 0,488 für die Mädchen ($p=0,000$) und 0,399 ($p=0,000$) für beide Geschlechter gemeinsam.

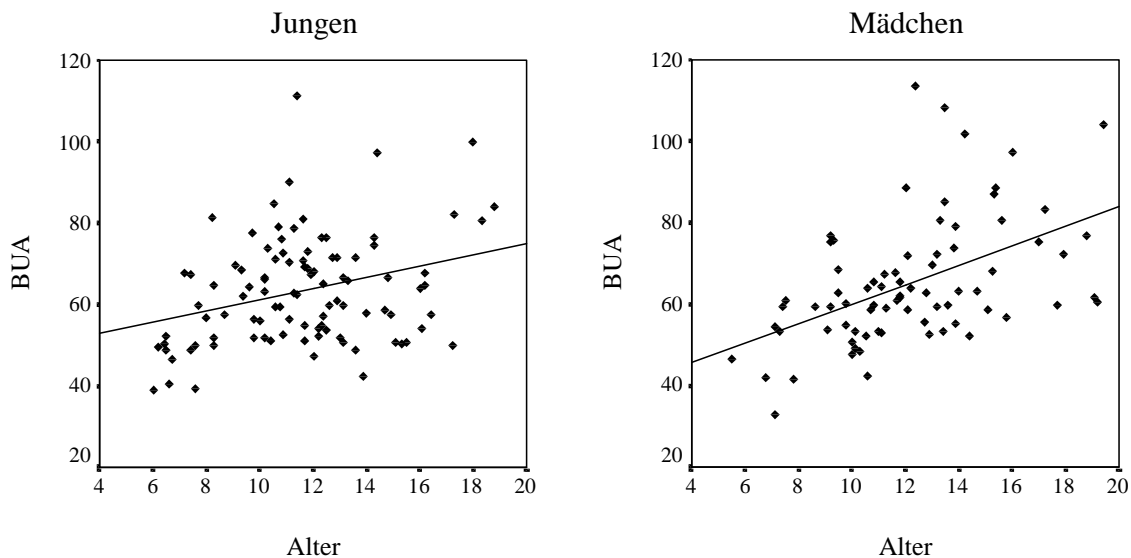


Abb. 9 und 10: BUA-Werte in Abhängigkeit vom Alter bei Jungen und Mädchen

Für die Werte der Schallgeschwindigkeit (SOS) konnte kein solcher Zusammenhang festgestellt werden (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,062).

3.2.2. Knochenparameter und Körperhöhe

Zwischen der Körperhöhe und den untersuchten Knochenparametern lassen sich die gleichen Zusammenhänge beobachten. Mit zunehmender Größe nehmen auch die BUA-Werte statistisch signifikant zu. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt für die Jungen 0,318 ($p=0,001$), für die Mädchen 0,499 ($p=0,000$) und für beide gemeinsam 0,399 ($p=0,000$).

Für die Schallgeschwindigkeit konnte wiederum kein Zusammenhang gefunden werden ($k=-0,032$).

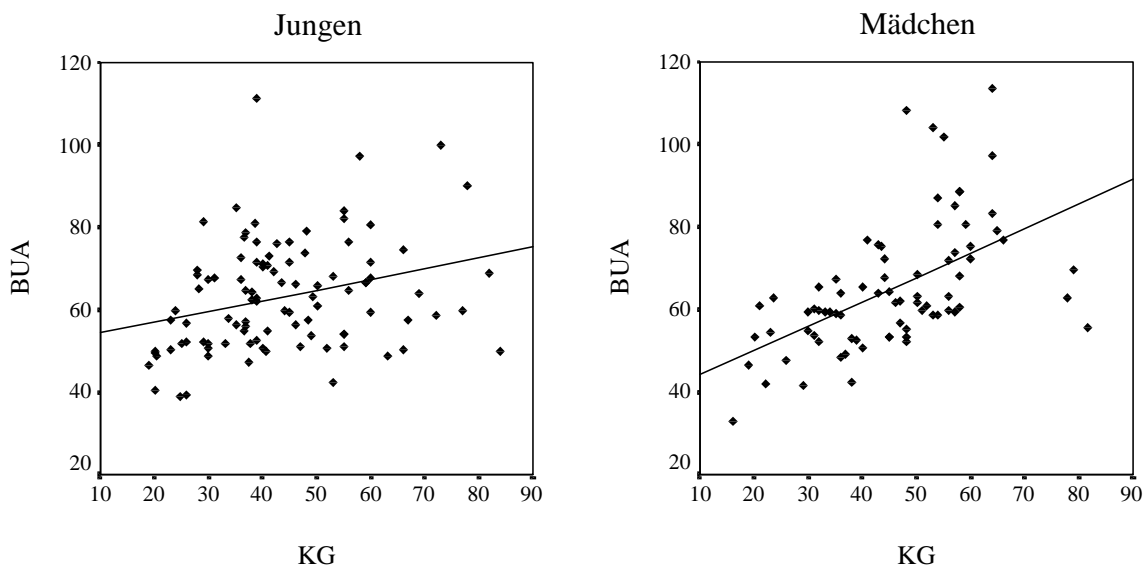
3.2.3. Knochenparameter und Körpergewicht

Auch für diesen Aspekt ergibt sich bei der Schallabschwächung wiederum eine positive Korrelation. Es finden sich hier die stärksten Zusammenhänge mit der BUA. Die Ergebnisse stellen Tabelle 18 sowie Abbildung 11 und 12 dar. Alle Koeffizienten sind statistisch signifikant.

Tab 18: Korrelationen zwischen dem Körpergewicht und der Schallabschwächung (BUA)

Korrelationskoeffizient	Jungen	Mädchen	Gesamt
nach Pearson	0,292***	0,544*	0,410*
nach Spearman	0,304**	0,613*	0,440*

*p=0,000; **p=0,002; ***p=0,004



Abbildungen 11 und 12: BUA- Werte in Abhängigkeit vom Körpergewicht bei Jungen und Mädchen

Im Gegensatz dazu konnte auch hier kein Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der SOS festgestellt werden ($k = -0,065$).

3.2.4. Verteilung der Messdaten von Schallabschwächung und Schallgeschwindigkeit

Weder die BUA- noch die SOS-Daten der asthmakranken Kinder dieser Studie sind normalverteilt ($p = 0,011$ bzw. $p = 0,002$).

3.2.5. Knochenparameter und Geschlecht

Die BUA- und SOS-Messwerte von Jungen und Mädchen unterscheiden sich im Mittel nicht voneinander (Tabelle 19).

Tab. 19: Übersicht der Mediane von Schallabschwächung (BUA) und Schallgeschwindigkeit (SOS)

Messwert	Gesamt			Jungen			Mädchen		
	min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
BUA	33,0	61,9	113,5	39,0	62,3	111,1	33,0	61,7	113,5
SOS	1508,8	1559,3	1646,5	1508,8	1558,4	1646,5	1508,8	1563,6	1622,5

min= Minimum, max= Maximum

Der nächste Schritt in der Auswertung der mittels SAHARA® gewonnenen Knochenparameter hat darin bestanden, diese mit den alters-, gewichts- und körperhöhenbezogenen Referenzdaten gesunder Kinder zu vergleichen.

3.2.6. Schallabschwächung (BUA)

Mit BUA-SDS-Medianwerten von 0,11 (altersbezogen), 0,00 (körperhöhebezogen) und 0,09 (körpergewichtsbezogen) weisen die asthmakranken Kinder der vorliegenden Studie in allen 3 Kategorien im Mittel normale Schallabschwächungswerte auf.

Einen Überblick über die Verteilung der auffälligen BUA-SDS-Werte gibt Tabelle 20.

Tab 20: Verteilung der BUA-SDS-Werte

Kategorie	Schallabschwächung (BUA)					Gesamt
	SDS< -2	-2<SDS<-1	-1<SDS<1	1>SDS >2	SDS> 2	
LA Jungen		7 (7,1%)	72 (73,5%)	14 (14,3%)	5 (5,1%)	98 (100,0%)
LA Mädchen	1 (1,3%)	11 (14,3%)	51 (66,2%)	10 (13,0%)	4 (5,2%)	77 (100,0%)
LA Gesamt	1 (0,6%)	18 (10,3%)	123 (70,3%)	24 (13,7%)	9 (5,1%)	175 (100,0%)
KH Jungen		8 (8,2%)	66 (67,3%)	16 (16,3%)	8 (8,2%)	98 (100,0%)
KH Mädchen		7 (9,1%)	53 (68,8%)	12 (15,6%)	5 (6,5%)	77 (100,0%)
KH Gesamt		15 (8,6%)	119 (68,0%)	28 (16,0%)	13 (7,4%)	175 (100,0%)
KG Jungen		11 (11,2%)	64 (65,3%)	18 (18,4%)	5 (5,1%)	98 (100,0%)
KG Mädchen	1 (1,3%)	4 (5,2%)	61 (79,2%)	6 (7,8%)	5 (6,5%)	77 (100,0%)
KG Gesamt	1 (0,6%)	15 (8,6%)	125 (71,4%)	24 (13,7%)	10 (5,7%)	175 (100,0%)

LA= lebensalterbezogen, KH= körperhöhebezogen, KG= körpergewichtsbezogen

Insgesamt überwiegt in allen 3 Kategorien der Anteil der BUA-SDS-Werte, welcher oberhalb der einfachen Standardabweichung liegt (Abbildung 13). Dieser Unterschied ist bei den körperhöhe- ($p= 0,001$) und bei den gewichtsbezogenen BUA-SDS-Daten ($p= 0,015$) statistisch signifikant. Bei den lebensalterbezogenen Werten wird mit einem p von 0,07 kein signifikantes Niveau erreicht. So finden sich, bezogen auf das Lebensalter, 18,8% der Fälle (33 von 175 Kindern) oberhalb und nur 10,9% der Fälle (19 von 175 Kindern) unterhalb der einfachen Standardabweichung. Bezogen auf das Körpergewicht beobachtet man in 19,4% erhöhte (34 von 175 Kindern) bzw. in 9,2% verringerte (16 von 175 Kindern) BUA-SDS-

Werte. Die größte Diskrepanz findet sich bei den körperhöhenbezogenen Schallabschwächungswerten. Hier weisen 41 von 175 Kindern (23,4%) Werte oberhalb der einfachen Standardabweichung auf und nur 15 von 175 Kindern (8,6%) Werte unterhalb.

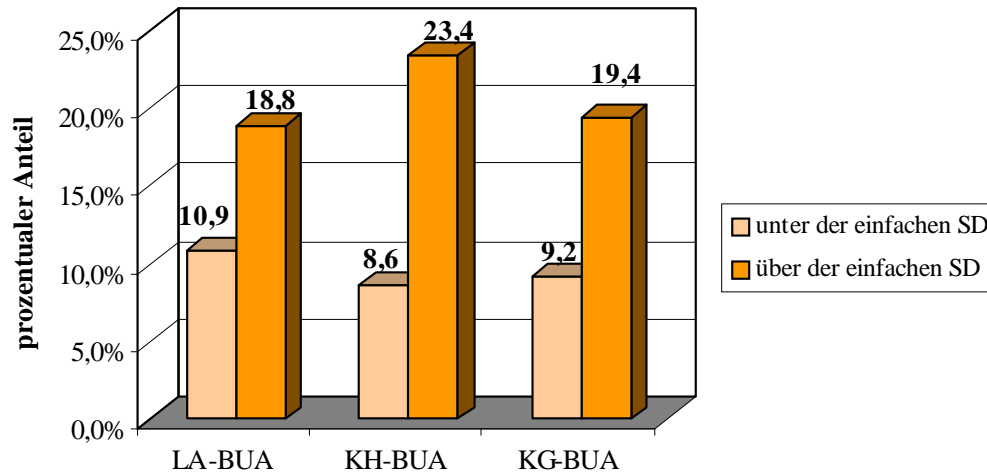


Abb 13: BUA-SDS-Werte ober- und unterhalb der einfachen Standardabweichung (SD)

Jungen und Mädchen weisen grundsätzlich ein ähnliches Verteilungsmuster der Schallabschwächungsdaten mit einem Überwiegen erhöhter BUA-SDS-Werte auf. Bei den Mädchen ist dies nur sehr gering, bei den Jungen hingegen deutlich ausgeprägt. Bei Letzteren ergeben sich in 2 Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den BUA-SDS-Werten ober- und unterhalb der einfachen Standardabweichung (LA $p = 0,029$, KH $p = 0,007$). Bei den gewichtsbezogenen Daten wird eine statistische Signifikanz mit Fehlerintervall von 5 Prozent nicht erreicht ($p = 0,058$).

3.2.7. Altersgruppen und Schallabschwächung

Es konnte bereits eine Korrelation zwischen der Schallabschwächung und dem Alter nachgewiesen werden (Kapitel 3.2.1.). In den Altersgruppen finden sich nun folgerichtig mit dem Lebensalter steigende, signifikant voneinander verschiedene BUA-Medianwerte (Jungen $p = 0,001$, Mädchen $p = 0,000$).

Im Vergleich zu gesunden Kindern weisen die asthmakranken Jungen in allen 3 Kategorien in den Altersklassen der 8 bis 11 und der 11 bis 14-jährigen eine Tendenz zu erhöhten BUA-Werten auf (Tabelle 21). Bei den asthmakranken Mädchen der vorliegenden Arbeit ergeben sich dagegen kaum Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kindern.

Weder bei den Jungen noch bei den Mädchen lassen sich signifikante Medianwertunterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen beobachten.

Tab. 21: Medianwerte der BUA-SDS-Daten in den einzelnen Altersgruppen und Kategorien

Kategorie	Altersgruppe	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-BUA-SDS	5-8a	-2,16	0,08	1,38	-1,73	0,08	1,38	-2,16	- 0,06	1,03
	8,1-11a	-1,76	0,12	2,58	-0,95	0,13	2,58	-1,76	0,02	2,00
	11,1-14°	-1,40	0,14	4,66	-1,40	0,32	4,66	-0,96	0,11	3,69
	>14a	-1,47	- 0,14	3,12	-1,47	- 0,22	3,12	-1,24	0,06	2,84
KH-BUA-SDS	5-8°	-1,75	- 0,08	1,84	-1,19	- 0,08	1,84	-1,75	0,03	1,55
	8,1-11a	-1,42	0,26	2,33	-0,92	0,51	2,33	-1,42	0,05	2,13
	11,1-14°	-1,43	0,11	4,41	-1,43	0,21	4,41	-1,16	- 0,06	3,16
	>14a	-1,45	- 0,06	2,91	-1,21	- 0,06	2,91	-1,45	0,10	2,69
KG-BUA-SDS	5-8°	-1,29	- 0,06	2,38	-1,29	- 0,18	0,75	-1,12	0,19	2,38
	8,1-11a	-1,61	0,12	2,92	-1,07	0,39	2,92	-1,61	- 0,09	1,13
	11,1-14a	-2,61	0,09	4,73	-1,43	0,30	4,73	-2,61	0,02	3,31
	>14a	-1,32	0,12	2,75	-1,32	0,14	2,75	-0,82	0,01	2,28

a= Lebensjahre, min= Minimum, max= Maximum

3.2.8. Asthmaschweregrad und Schallabschwächung

Bei Betrachtung der BUA-Messwerte findet sich weder bei den Jungen noch bei den Mädchen ein linearer Zusammenhang zwischen den BUA-Medianwerten und dem ASG. Es konnten auch keine signifikanten Medianwertunterschiede zwischen den einzelnen Asthmaschweregraden festgestellt werden.

Für den Vergleich mit gesunden Kindern sind zusätzlich wiederum die Mediane der BUA-SDS-Daten ermittelt worden. Hierbei lässt sich feststellen, dass sich im Mittel weder bei den Jungen noch bei den Mädchen die BUA-SDS-Daten in den einzelnen Asthmaschweregraden unterscheiden. Einen Überblick über die genauen Daten gibt Tabelle 22.

Tab. 22: Medianwerte der BUA-SDS-Werte in den einzelnen Asthmaschweregraden (ASG)

Kategorie	ASG	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-BUA-SDS	1	-1,46	0,14	4,66	-1,40	0,10	4,66	-1,46	0,23	3,15
	2	-2,16	- 0,13	2,00	-1,26	- 0,06	1,67	-2,16	- 0,64	2,00
	3	-1,73	0,09	3,69	-1,73	0,07	2,58	-0,29	0,17	3,69
	4	-0,57	0,51	1,70	-0,45	0,73	1,70	-0,57	- 0,02	1,03
KH-BUA-SDS	1	-1,50	0,09	4,41	-1,43	- 0,01	4,41	-1,50	0,26	3,16
	2	-1,75	- 0,21	2,30	-1,19	0,03	2,11	-1,75	- 0,31	2,30
	3	-1,29	- 0,07	2,94	-1,29	- 0,12	2,25	-0,51	0,24	2,94
	4	-0,79	0,51	1,71	-0,33	0,80	1,71	-0,79	- 0,15	1,55
KG-BUA-SDS	1	-1,43	0,11	4,73	-1,43	0,26	4,73	-1,12	0,09	3,31
	2	-2,61	- 0,08	2,28	-1,29	0,07	1,73	-2,61	- 0,42	2,28
	3	-1,32	0,01	2,92	-1,32	- 0,16	2,92	-0,66	0,63	2,82
	4	-0,53	0,44	1,95	-0,51	0,74	1,95	-0,53	- 0,15	0,95

min= Minimum, max= Maximum

Von den insgesamt gering differierenden Medianen, welche alle noch im Normbereich liegen, gibt es 2 Ausnahmen: Die Jungen neigen in allen 3 Kategorien im ASG 4 im Mittel zu erhöhten Schallabschwächungswerten (allerdings ist diese Gruppe mit einer Fallzahl von 8 Kindern auch nur sehr schwach besetzt). Bei den Mädchen zeigt sich in allen 3 Kategorien im ASG 2 eine Tendenz zu verminderten BUA-Werten. Hier sind wiederum die Fallzahlen im ASG 3 (7 Kinder) und im ASG 4 (5 Kinder) zu gering, um weitere verlässliche Statistiken zu erstellen. Die Abbildungen 14 und 15 geben noch einmal einen graphischen Überblick über die Mediane der BUA-SDS von Jungen und Mädchen in den einzelnen Asthmaschweregraden.

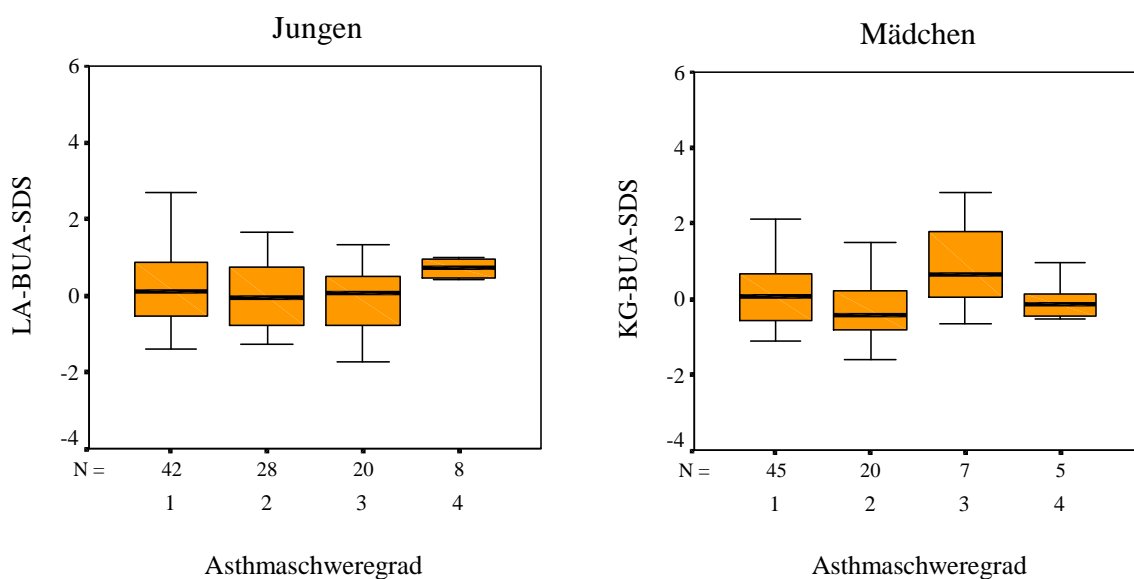


Abb.14 und 15: BUA-SDS-Werte in den einzelnen ASG bei Jungen und Mädchen

3.2.9. Rauchen, atopische Erkrankungen und Schallabschwächung

Abschließend ist untersucht worden, ob das Rauchverhalten oder die Erkrankungskategorie einen Einfluss auf die Verteilung der alters-, körperhöhen- oder gewichtsbezogenen Schallabschwächungswerte hat. Es konnten jedoch unter diesen Gesichtspunkten keine signifikanten Verteilungsunterschiede festgestellt werden.

3.2.10. Schallgeschwindigkeit (SOS)

Auch die Schallgeschwindigkeitsdaten sind mit den genannten alters-, körperhöhen- und gewichtsbezogenen Referenzdaten gesunder Kinder verglichen worden. Auffällig ist, dass bei den SOS-Daten alle Mediane ein negatives Vorzeichen aufweisen (Tabelle 23). Die asthmapatienten Kinder der vorliegenden Studie weisen somit im Vergleich zu gesunden Kindern im Mittel verminderte Schallgeschwindigkeitswerte auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen Jungen und Mädchen existiert nicht.

Tab. 23: Übersicht über die einzelnen SOS-SDS-Medianwerte

Kategorie	Gesamt			Jungen			Mädchen		
	min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-SOS-SDS	-2,48	- 0,33	2,54	-2,41	- 0,27	2,54	-2,48	- 0,44	1,89
KH-SOS-SDS	-2,41	- 0,40	3,24	-2,41	- 0,39	3,24	-2,30	- 0,46	1,78
KG-SOS-SDS	-2,32	- 0,40	2,95	-2,32	- 0,41	2,95	-2,19	- 0,40	1,77

min= Minimum, max= Maximum

Einen detaillierten Überblick über die Verteilung der auffälligen SOS-SDS-Werte gibt Tabelle 24.

Tab 24: Verteilung der ermittelten SOS-SDS-Werte

Kategorie	Schallgeschwindigkeit (SOS)					Gesamt
	SDS< -2	-2<SDS<-1	-1<SDS<1	1>SDS >2	SDS> 2	
LA Jungen	3 (3,1%)	23 (23,5%)	61 (62,2%)	8 (8,2%)	3 (3,1%)	98 (100,0%)
LA Mädchen	1 (1,3%)	20 (26,0%)	46 (59,7%)	10 (13,0%)		77 (100,0%)
LA Gesamt	4 (2,3%)	43 (24,6%)	107 (61,1%)	18 (10,3%)	3 (1,7%)	175 (100,0%)
KH Jungen	4 (4,1%)	21 (21,4%)	63 (64,3%)	7 (7,1%)	3 (3,1%)	98 (100,0%)
KH Mädchen	1 (1,3%)	19 (24,7%)	48 (62,3%)	9 (11,7%)		77 (100,0%)
KH Gesamt	5 (2,9%)	40 (22,9%)	111 (63,4%)	16 (9,1%)	3 (1,7%)	175 (100,0%)
KG Jungen	1 (1,0%)	23 (23,5%)	63 (64,3%)	8 (8,2%)	3 (3,1%)	98 (100,0%)
KG Mädchen	1 (1,3%)	19 (24,7%)	47 (61,0%)	10 (13,0%)		77 (100,0%)
KG Gesamt	2 (1,1%)	42 (24,0%)	110 (62,9%)	18 (10,3%)	3 (1,7%)	175 (100,0%)

LA= lebensalterbezogen, KH= körperhöhebezogen, KG= körpergewichtsbezogen

Bei der SOS überwiegt in allen 3 Kategorien der Anteil der Werte, welcher unterhalb der einfachen Standardabweichung liegt. Dieser Unterschied ist jeweils statistisch signifikant (LA $p = 0,002$, KH $p = 0,002$ und KG $p = 0,006$). So befinden sich, bezogen auf das Lebensalter, 26,9% der Fälle (47 von 175 Kindern) unterhalb und 12,0% der Fälle (21 von 175 Kindern) oberhalb der einfachen Standardabweichung. Bezogen auf die Körperhöhe sind bei 45 von 175 Kindern (25,8%) verringerte bzw. bei 19 von 175 Kindern (10,8%) erhöhte SOS-SDS-

Werte zu beobachten. Auf das Körpergewicht bezogene Schallgeschwindigkeitsdaten sind in 25,1% der Fälle (44 von 175 Kindern) unterhalb und in 12,0% der Fälle (21 von 175 Kindern) oberhalb der einfachen Standardabweichung zu finden. Zur besseren Veranschaulichung werden diese Ergebnisse in Abbildung 16 grafisch dargestellt.

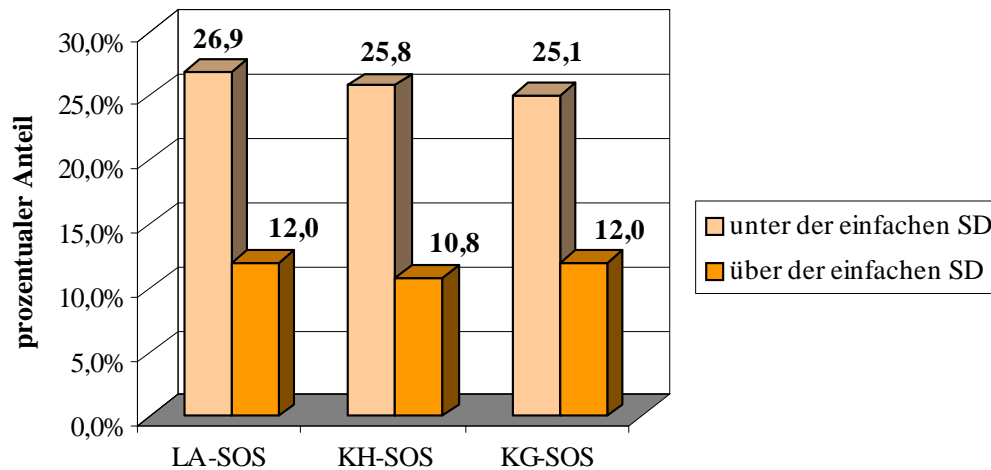


Abb: 16 SOS-Werte ober- und unterhalb der einfachen Standardabweichung (SD)

Bei der geschlechtergetrennten Betrachtung ist die Diskrepanz zwischen Schallgeschwindigkeitswerten unter- und oberhalb der einfachen Standardabweichung bei den Jungen in allen 3 Kategorien signifikant (LA $p=0,02$, KH $p=0,017$, KG $p=0,041$). Bei den Mädchen wird dagegen kein signifikantes Niveau erreicht (LA $p=0,071$, KH $p=0,061$, KG $p=0,099$).

3.2.11. Altersgruppen und Schallgeschwindigkeit

Da- wie in Kapitel 3.2.1. gezeigt- keine Korrelation zwischen dem Lebensalter und der Schallgeschwindigkeit existiert, fallen die Medianwerte der reinen SOS-Messdaten in den einzelnen Altersgruppen fast gleich aus (1561,4; 1561,1; 1558,2; 1560,2).

Beim Vergleich mit gesunden Kindern finden sich in jeder Altersgruppe wiederum ausschließlich Medianwerte mit negativem Vorzeichen (Tabelle 25).

Tab. 25: Medianwerte der SOS-SDS-Daten in den einzelnen Altersgruppen und Kategorien

Kategorie	Altersgruppe	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-SOS-SDS	5-8a	-2,41	- 0,60	0,98	-2,41	- 0,78	0,41	-1,78	- 0,41	0,98
	8,1-11a	-2,31	- 0,34	1,85	-2,31	- 0,25	1,85	-1,65	- 0,62	1,36
	11,1-14a	-1,86	- 0,17	1,89	-1,86	- 0,14	1,61	1,63	- 0,39	1,89
	>14a	-2,48	- 0,31	2,54	-1,62	- 0,25	2,54	-2,48	- 0,42	1,31
KH-SOS-SDS	5-8a	-2,41	- 0,64	0,99	-2,41	- 0,91	0,37	-1,71	- 0,41	0,99
	8,1-11a	-2,24	- 0,41	1,75	-2,24	- 0,22	1,75	-1,97	- 0,83	1,24
	11,1-14a	-1,83	- 0,39	1,99	-1,83	- 0,31	1,99	-1,61	- 0,47	1,78
	>14a	-2,30	- 0,10	3,24	-1,63	- 0,10	3,24	-2,30	- 0,32	1,76
KG-SOS-SDS	5-8a	-2,32	- 0,73	0,85	-2,32	- 0,82	0,25	-1,65	- 0,46	0,85
	8,1-11a	-1,78	- 0,32	1,73	-1,78	- 0,08	1,73	-1,76	- 0,75	1,20
	11,1-14a	-1,88	- 0,40	1,77	-1,85	- 0,37	1,60	-1,88	- 0,40	1,77
	>14a	-2,19	- 0,17	2,95	-1,57	- 0,03	2,95	-2,19	- 0,22	1,62

a= Lebensjahre, min= Minimum, max= Maximum

Bei den Jungen sind die 5 bis 8jährigen im Mittel am stärksten von einer verminderten Schallgeschwindigkeit betroffen. Hier findet sich bei den körperhöhebezogenen SOS-SDS-Daten auch der niedrigste Absolutwert aller Kinder (-0,91). In den 3 anderen Altersgruppen weisen allerdings die Mädchen stets niedrigere SOS-SDS-Medianwerte auf als die Jungen. Bei den Mädchen tritt der niedrigste Medianwert in allen 3 Kategorien bei den 8 bis 11jährigen auf. Hier liegt der niedrigste Absolutwert bei -0,83.

Die SOS-SDS-Werte von Jungen und Mädchen in den einzelnen Altersgruppen unterscheiden sich im Mittel nicht statistisch signifikant voneinander.

3.2.12. Asthmaschweregrad (ASG) und Schallgeschwindigkeit (SOS)

Wie auch bei der Schallabschwächung findet sich hier kein linearer Zusammenhang zwischen den Medianwerten der SOS-Messdaten und dem ASG. Desweiteren sind ebenfalls keine statistisch signifikanten Medianwertunterschiede zwischen den einzelnen Asthmaschweregraden nachweisbar.

Im Vergleich zu gesunden Kindern lassen sich in dieser Analyse wieder überwiegend verringerte Schallgeschwindigkeiten verzeichnen (Tabelle 26). Einzige Ausnahme bilden die Mädchen mit einem ASG 3, welche in allen 3 Kategorien einen positiven Medianwert aufweisen. Die größte Abweichung zu den gesunden Kindern und damit die niedrigsten SOS-SDS-Medianwerte zeigen sich bei beiden Geschlechtern in allen 3 Kategorien im ASG 2. Hierbei weisen die Mädchen im Mittel stets niedrigere Werte auf als die Jungen.

Tab. 26: Medianwerte der SOS-SDS-Werte in den einzelnen Asthmaschweregraden (ASG)

Kategorie	ASG	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-SOS-SDS	1	-2,48	- 0,28	2,54	-2,31	- 0,25	2,54	-2,48	- 0,33	1,89
	2	-2,41	- 0,57	1,36	-2,41	- 0,40	1,32	-1,53	- 0,74	1,36
	3	-2,00	- 0,17	1,85	-2,00	- 0,35	1,85	-1,37	0,27	1,81
	4	-1,84	- 0,32	0,66	-1,84	- 0,16	0,66	-1,65	- 0,39	-0,31
KH-SOS-SDS	1	-2,30	- 0,33	3,24	-2,24	- 0,24	3,24	-2,30	- 0,39	1,78
	2	-2,41	- 0,71	1,29	-2,41	- 0,65	1,29	-1,52	- 0,83	1,24
	3	-2,05	- 0,16	1,75	-2,05	- 0,37	1,75	-1,42	0,02	1,43
	4	-1,97	- 0,63	0,52	-1,42	- 0,42	0,52	-1,97	- 0,76	-0,20
KG-SOS-SDS	1	-2,19	- 0,32	2,95	-1,85	- 0,15	2,95	-2,19	- 0,39	1,77
	2	-2,32	- 0,72	1,20	-2,32	- 0,65	1,18	-1,88	- 0,79	1,20
	3	-1,99	- 0,22	1,73	-1,99	- 0,44	1,73	-1,09	0,18	1,67
	4	-1,76	- 0,56	0,51	-1,75	- 0,43	0,51	-1,76	- 0,68	-0,32

min=Minimum, max= Maximum

Insgesamt ergeben sich im Mittel für beide Geschlechter aber keine statistisch signifikanten Unterschiede der SOS-SDS-Daten zwischen den einzelnen Asthmaschweregraden.

Die Abbildungen 17 und 18 verdeutlichen noch einmal graphisch die SOS-SDS-Medianwerte in den ASG für Jungen und Mädchen am Beispiel der körpergewichtsbezogenen Daten.

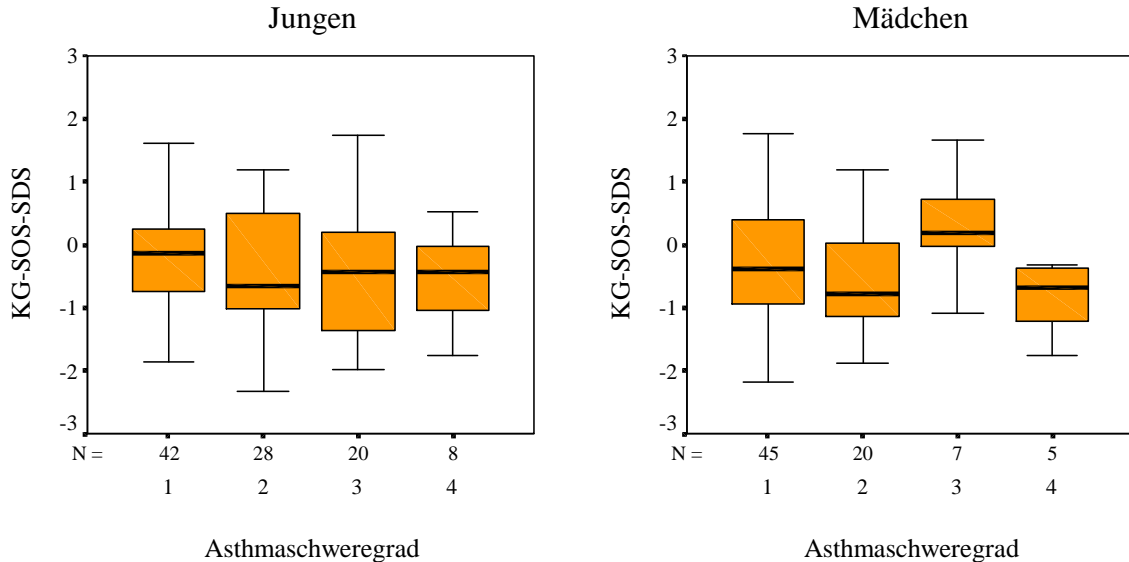


Abb. 17 und 18: SOS-SDS-Werte in den einzelnen ASG bei Jungen und Mädchen

3.2.13. Rauchen, atopische Erkrankungen und Schallgeschwindigkeit

Abschließend ist untersucht worden, ob das Rauchverhalten oder die Erkrankungskategorie einen Einfluss auf die Verteilung der alters-, körperhöhen- oder gewichtsbezogenen Schall-

geschwindigkeitswerte hat. Es konnten jedoch unter diesen Gesichtspunkten keine signifikanten Verteilungsunterschiede festgestellt werden.

3.2.14. Zusammenfassung Schallabschwächung (BUA) und Schallgeschwindigkeit (SOS)

Die asthmakranken Kindern der vorliegenden Studie weisen im Vergleich zu gesunden Kindern einerseits normale bis leicht erhöhte Schallabschwächungswerte auf, andererseits lassen sich verringerte und stark verringerte Schallgeschwindigkeitswerte nachweisen. Tabelle 27 veranschaulicht dies noch einmal anhand einer Gegenüberstellung der Medianwerte von BUA-SDS und SOS-SDS.

Tab. 27: Medianwerte von BUA- und SOS-SDS

Kategorie	Schallabschwächung (BUA)			Schallgeschwindigkeit (SOS)		
	min	Median	max	min	Median	max
LA-SDS	-2,16	0,11	4,66	-2,48	- 0,33	2,54
KH-SDS	-1,75	0,00	4,41	-2,41	- 0,40	3,24
KG-SDS	-2,61	0,09	4,73	-2,32	- 0,40	2,95

min= Minimum, max= Maximum

Darüber hinaus lässt sich bei den SOS-Werten eine höhere Kontinuität der Verteilungen beobachten. (Tabelle 28).

Tab 28: Werteanteile außerhalb der einfachen Standardabweichung (SD) und deren Differenz

Kategorie	Werte über SD	Werte unter SD	Differenz
LA-BUA-KAT	18,8%	10,9%	7,9%
KH-BUA-KAT	23,4%	8,6%	14,8%
KG-BUA-KAT	19,4%	9,2%	10,2%
LA-SOS-KAT	12,0%	26,9%	- 14,9%
KH-SOS-KAT	10,8%	25,8%	- 15,0%
KG-SOS-KAT	12,0%	25,1%	- 13,1%

3.2.15. Korrelation zwischen Schallabschwächung und Schallgeschwindigkeit

Um beurteilen zu können, inwieweit die Datenverteilungen der BUA und der SOS übereinstimmen, sind Korrelationsanalysen vorgenommen worden. Trotz der oben dargestellten, z.T. scheinbar gegenläufigen, Ergebnisse konnten hohe Korrelationskoeffizienten ermittelt werden. Tabelle 29 verdeutlicht die einzelnen Ergebnisse und Abbildung 19 veranschaulicht anhand der Körpergewichtsdaten die gute Übereinstimmung der beiden Knochenparameter. Alle Koeffizienten sind auf dem Niveau von 0,01 statistisch signifikant.

Tab 29: Korrelation zwischen Schallabschwächung (BUA) und Schallgeschwindigkeit (SOS)

Geschlecht	Korrelation von	Korrelationskoeffizient nach Pearson
Jungen	BUA- und SOS-Messwerte	0,716
Mädchen		0,591
Gesamt		0,656
Jungen	LA-BUA und LA-SOS (SDS)	0,676
Mädchen		0,633
Gesamt		0,656
Jungen	KH-BUA und KH-SOS (SDS)	0,719
Mädchen		0,638
Gesamt		0,683
Jungen	KG-BUA und KG-SOS (SDS)	0,725
Mädchen		0,676
Gesamt		0,704

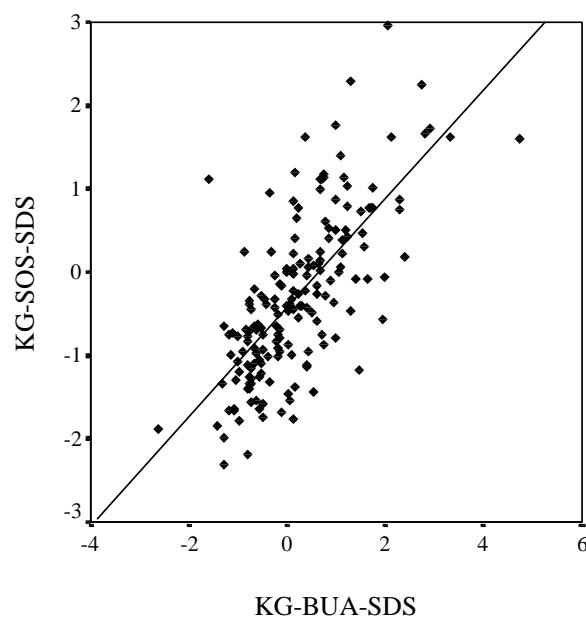


Abb 19: Korrelation von körpergewichtsbezogenen BUA- und SOS-Daten

3.3. SCORAD Index (SI)

Der SCORAD Index sollte bei allen Patienten, welche an einer atopischen Dermatitis (AD) leiden, bestimmt werden. Dies trifft auf 70 der insgesamt 184 Patienten zu (38,04%). Darunter befinden sich 33 Jungen (47,14%) und 37 Mädchen (52,86%). Die Hauterkrankung ist jedoch bei 26 dieser Probanden (37,14%) zum Untersuchungszeitpunkt klinisch stumm (SI= 0) gewesen.

Für die Auswertung der Kinder mit aktiver atopischer Dermatitis haben somit die Daten von 22 Jungen und 22 Mädchen zur Verfügung gestanden. Der SI liegt hier zwischen einem minimalen Wert von 4 und einer maximalen Punktzahl von 53. Der Mittelwert beträgt 22 ($\pm 12,11$), der Median 20,5. Das Histogramm (Abbildung 20) veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der Werte.

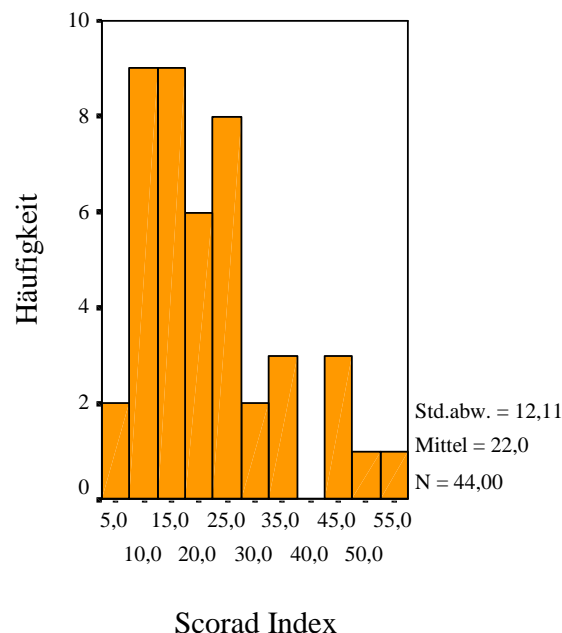


Abb. 20: Häufigkeiten von Scorad-Index-Werten über 0

Im Chi-Quadrat-Test finden sich keine Verteilungsunterschiede des SI zwischen Jungen und Mädchen oder zwischen den einzelnen Altersgruppen. Auch das Alter, in welchem eine atopische Erkrankung das erste Mal aufgetreten ist und die familiäre Belastung mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der Atopie haben in dem hier analysierten Kollektiv keinen Einfluss auf die Ausprägung des SI gehabt.

3.3.1. SCORAD Index und Nahrungsmittelallergie

Von allen Patienten dieser Studie mit atopischer Dermatitis leiden 20 Kinder (8 Jungen und 12 Mädchen) zusätzlich unter einer Nahrungsmittelallergie (NA). Bei 41 der Kinder mit AD konnte eine solche Allergie ausgeschlossen werden. Es sollte nun geprüft werden, ob eine zusätzliche NA Auswirkungen auf die Ausprägung des SCORAD Index‘ hat.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests kann gezeigt werden, dass Kinder mit einer Nahrungsmittelallergie im Mittel einen signifikant höheren SI aufweisen als Kinder ohne diese zusätzliche Allergie. Bei der Auswertung unter Einbeziehung auch der Kinder mit einem SI von Null liegt der Medianwert für Patienten mit NA bei 23,0 (Minimum= 0, Maximum= 53) und bei Patienten ohne NA bei 11,0 (Minimum= 0, Maximum= 35). Das statistische Niveau befindet sich bei $p= 0,015$.

Bei der Analyse ohne Einbeziehung der Kinder mit einem SI von Null wird der Unterschied noch deutlicher ($p= 0,002$). Hier liegt der Medianwert für Kinder mit NA bei 30,0 (Minimum= 9, Maximum= 53) und für Kinder ohne NA bei 15,0 (Minimum= 4, Maximum= 35) (Abbildung 21).

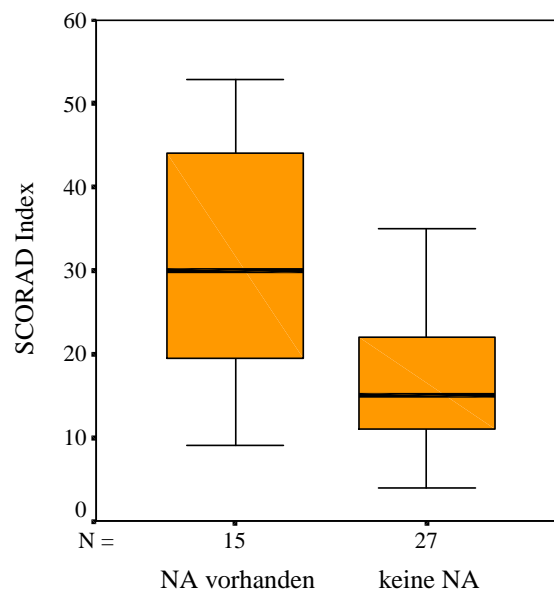


Abb. 21: SCORAD Index in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Nahrungsmittelallergie (NA)

Bei der getrennten Betrachtung von Jungen und Mädchen stellt man fest, dass der beobachtete Unterschied bei den Jungen trotz der niedrigen Fallzahl ($n= 8$) jeweils hochsignifikant ist ($p= 0,001$ mit $SI= 0$ und $p= 0,010$ bei $SI> 0$). Bei den Mädchen wird allerdings bei der Betrachtung ohne die Kinder mit einem SI von 0 kein signifikantes Niveau mit einem Fehlerintervall von 5 Prozent erreicht ($p= 0,062$) und bei der Auswertung unter Einbeziehung

der Mädchen mit einem SI von Null findet sich fast kein Unterschied zwischen den Medianwerten. Eine genaue Übersicht dieser Werte beinhaltet Tabelle 30 im Anhang.

3.3.2. SCORAD Index und Asthmaschweregrad

Weiterhin ist die Fragestellung untersucht worden, ob ein Zusammenhang zwischen den SI-Werten und dem ASG besteht. Diese Auswertung erfolgt wiederum über die Medianwerte.

In der Gesamtauswertung zeigt sich im Mittel ein Ansteigen des SI in den ASG 1 bis 3 (Tabelle 31). Im ASG 4 ist schließlich wieder einen etwas niedrigerer SI-Medianwert zu finden, wobei die Fallzahlen in diesem Schweregrad nur sehr niedrig sind (n=6 bei Auswertung mit SI= 0 und n= 3 bei SI> 0).

Tab. 31: SI-Medianwerte in den einzelnen Asthmaschweregraden (ASG)

ASG	n	mit SI= 0			n	SI> 0		
		min	Median	max		min	Median	max
1	33	0	9,0	53	19	4	15,0	53
2	16	0	13,0	47	12	9	19,0	47
3	15	0	23,0	51	10	17	29,0	51
4	6	0	9,5	21	3	19	20,0	21

n= Fallzahl, SI= SCORAD Index

Bei der Auswertung ohne Berücksichtigung der Kinder mit einem SI von 0 ergibt sich trotz der niedrigen Fallzahlen ein signifikanter Medianwertunterschied in den einzelnen Asthmaschweregraden ($p= 0,012$). Graphisch wird dies in Abbildung 22 veranschaulicht.

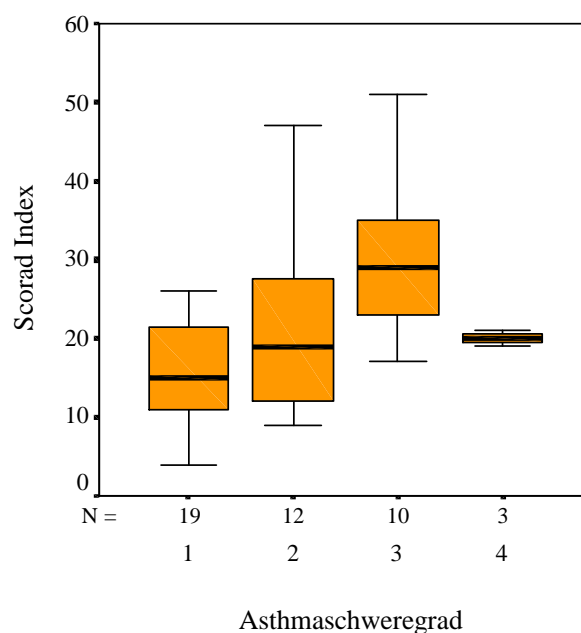


Abb. 22: Boxplot der SCORAD-Index-Ausprägungen in den einzelnen Asthmaschweregraden

Auf eine weitere Analyse ist aufgrund der niedrigen Fallzahlen von Jungen und Mädchen in den einzelnen Asthmaschweregraden (fast ausschließlich einstellige Werte) verzichtet worden.

3.3.3. Atopische Dermatitis und Knochenanalyse

Es sollte untersucht werden, ob Kinder mit atopischer Dermatitis (AD) sich bezüglich der Knochenparameter von den anderen Kindern unterscheiden.

Bei den Schallabschwächungswerten (BUA) weisen Jungen und Mädchen gegenläufige Ergebnisse auf. Bei den Jungen mit einer atopischen Dermatitis finden sich im Mittel niedrigere BUA-Werte als bei Jungen ohne AD (58,7 versus 63,4). Im Vergleich zu gesunden Kindern weisen Jungen mit einer AD im Mittel eher verminderte BUA-SDS-Werte auf, asthmakranke Jungen ohne AD zeigen im Mittel dagegen leicht erhöhte Werte (Tabelle 32). Es wird hierbei allerdings kein statistisch signifikantes Niveau erreicht.

Bei den Mädchen verhält es sich umgekehrt. Hier weisen im Mittel Mädchen mit AD höhere BUA-Werte auf (62,9 versus 59,3). Auch im Vergleich zu gesunden Kindern zeigen sich bei den asthmakranken Mädchen dieser Studie bei Kindern ohne atopische Dermatitis im Mittel verminderte BUA-SDS-Werte und bei denen mit AD tendenziell erhöhte BUA-SDS-Werte. Dieser Unterschied ist bei den gewichtsbezogenen Daten statistisch signifikant ($p = 0,046$).

Tab. 32: BUA-Medianwerte in Abhängigkeit einer zusätzlichen atopischen Dermatitis (AD)

Kategorie	zusätzliche AD	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-BUA-SDS	ja	-1,76	0,11	3,69	-1,47	-0,15	2,04	-1,76	0,24	3,69
	nein	-2,16	0,11	4,66	-1,73	0,25	4,66	-2,16	-0,26	2,00
KH-BUA-SDS	ja	-1,42	-0,02	3,16	-1,21	-0,16	2,21	-1,42	0,25	3,16
	nein	-1,75	0,10	4,41	-1,43	0,35	4,41	-1,75	-0,39	2,69
KG-BUA-SDS	ja	-1,61	0,10	3,31	-1,32	-0,19	2,30	-1,61	0,15	3,31
	nein	-2,61	0,09	4,73	-1,43	0,37	4,73	-2,61	-0,35	2,28

min= Minimum, max= Maximum, LA= Lebensalter, KH= Körperhöhe, KG= Körpergewicht

Bei der Schallgeschwindigkeit (SOS) sind die Mediane der Messwerte für Jungen mit und ohne AD fast gleich (1557,2 bzw. 1558,6). Bei den Mädchen sind die SOS- Medianwerte bei den Kindern mit AD mit einem p-Wert von 0,001 signifikant höher als bei Mädchen ohne zusätzliche AD (1571,3 versus 1554,5).

Im Vergleich zu gesunden Kindern lassen sich bei den SOS-Daten der Jungen im Mittel stets verminderte SOS-SDS-Werte darstellen. Bei den Jungen ohne atopische Dermatitis ist dieser

Trend immer stärker ausgeprägt als bei denen ohne die zusätzliche Hauterkrankung (Tab. 33). Eine statistische Signifikanz ergibt sich jedoch hierfür nicht.

Die Mädchen zeigen bei den SOS-SDS-Werten fast das selbe Verhalten wie bei den BUA-Werten. Mädchen mit einer AD unterscheiden sich bezüglich der SOS-Werte im Mittel nicht von gesunden Kindern, während bei den asthmakranken Mädchen ohne AD im Mittel stark verminderte SOS-SDS-Werte auffallen. Dieser Unterschied ist sowohl bei den lebensalter-bezogenen ($p= 0,002$) als auch bei den körperhöhen- ($p= 0,001$) und den körperrgewichts-bezogenen ($p= 0,001$) Schallgeschwindigkeitsdaten statistisch signifikant.

Tab. 33: SOS-Medianwerte in Abhängigkeit einer zusätzlichen atopischen Dermatitis (AD)

Kategorie	zusätzliche AD	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-SOS-SDS	ja	-1,84	- 0,16	2,52	-1,84	- 0,21	2,52	-1,65	0,07	1,89
	nein	-2,48	- 0,45	2,54	-2,41	- 0,31	2,54	-2,48	- 0,70	1,51
KH-SOS-SDS	ja	-1,97	- 0,24	2,47	-1,73	- 0,29	2,47	-1,97	- 0,09	1,78
	nein	-2,41	- 0,61	3,24	-2,41	- 0,46	3,24	-2,30	- 0,68	1,76
KG-SOS-SDS	ja	-1,76	- 0,16	2,30	-1,75	- 0,26	2,30	-1,76	0,03	1,77
	nein	-2,32	- 0,51	2,95	-2,32	- 0,46	2,95	-2,19	- 0,69	1,62

min= Minimum, max= Maximum, LA= Lebensalter, KH= Körperhöhe, KG= Körpergewicht

Die Abbildungen 23 und 24 veranschaulichen die geschilderten Sachverhalte graphisch anhand von Boxplots.

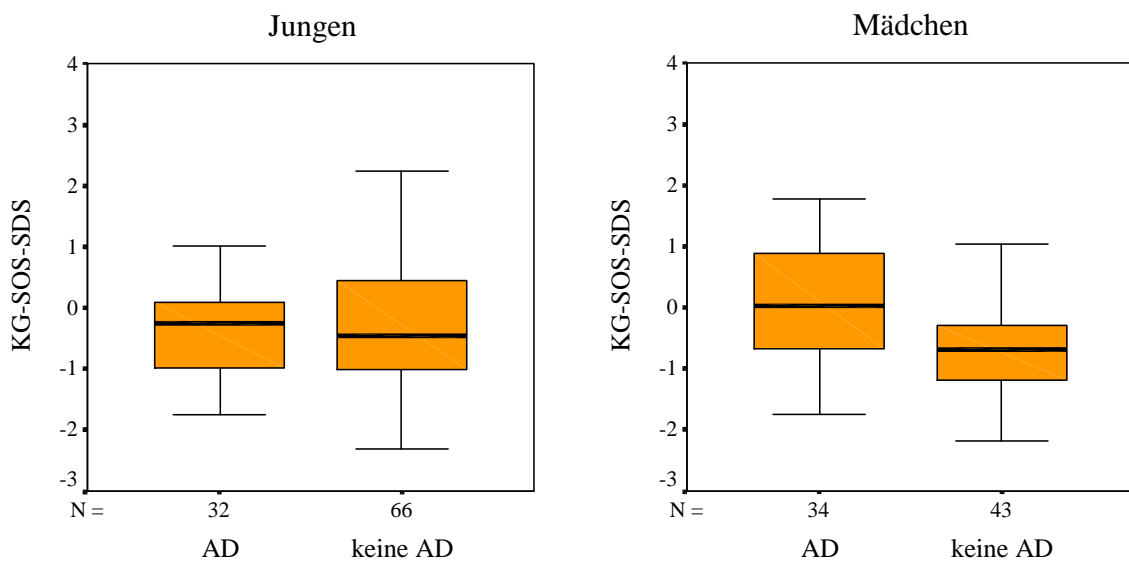


Abb.23 und 24: SOS-SDS-Werte in Abhängigkeit einer zusätzlichen atopischen Dermatitis (AD)

3.4. Medikamente

3.4.1. Inhalative Corticosteroide (ICS)

Ein grundlegender Bestandteil der vorliegenden Arbeit ist die Therapie der Kinder mit inhalativen Glucocorticoiden und die Untersuchung von deren Auswirkungen auf die anthropometrischen Daten sowie auf die Knochenparameter der Patienten.

Zum Untersuchungszeitpunkt haben 90 der 184 Kinder (48,9%) ICS eingenommen. Während bei den Jungen 56,4% (57 von 101 Jungen) diese Medikamente erhalten haben, liegt der Anteil bei den Mädchen signifikant ($p=0,027$) niedriger - bei 39,8% (33 von 83 Mädchen).

Bei 10 Kindern (4 Jungen und 6 Mädchen), welche zum Untersuchungszeitpunkt keine Therapie mit ICS erhalten haben, finden sich in den Krankenakten jedoch abgeschlossene Zeiträume, in denen eine Therapie mit topischen Corticoiden in der Vergangenheit vorgenommen worden ist.

Von den 57 Jungen, welche zum Untersuchungszeitpunkt mit ICS therapiert worden sind, haben 44 (77,2%) den Wirkstoff Fluticason und 13 (22,8%) den Wirkstoff Budesonid erhalten. Bei den 33 Mädchen sind analog 28 Kinder (84,8%) mit Fluticason und 5 Mädchen (15,2%) mit Budesonid therapiert worden. Hieraus ist ersichtlich, dass der Wirkstoff Budesonid bei beiden Geschlechtern gleichermaßen deutlich unterrepräsentiert ist.

Die Tabellen 34 und 35 geben einen Überblick über die jeweiligen Tagesdosen zum Untersuchungszeitpunkt. In der vorliegenden Studie sind die Kinder am häufigsten mit mittleren und hohen Dosen Fluticason und mit mittleren Dosen Budesonid therapiert worden.

Tab 34: Tagesdosierungen von Fluticason

Geschlecht	Tagesdosis Fluticason [µg]					Gesamt
	50	100	200	250	500	
Jungen	2 (4,5%)	6 (13,6%)	12 (27,3%)	8 (18,2%)	16 (36,4%)	44 (100,0%)
Mädchen		5 (17,9%)	11 (39,3%)	2 (7,1%)	10 (35,7%)	28 (100,0%)
Gesamt	2 (2,8%)	11 (15,3%)	23 (31,9%)	10 (13,9%)	26 (36,1%)	72 (100,0%)

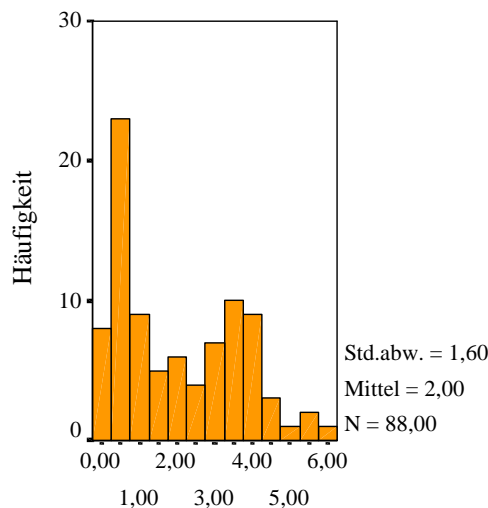
Tab 35: Tagesdosierungen von Budesonid

Geschlecht	Tagesdosis Budesonid [µg]				Gesamt
	100	200	400	800	
Jungen	1 (7,7%)	2 (15,4%)	10 (76,9%)		13 (100,0%)
Mädchen		1 (20,0%)	3 (60,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)
Gesamt	1 (5,6%)	3 (16,7%)	13 (72,2%)	1 (5,6%)	18 (100,0%)

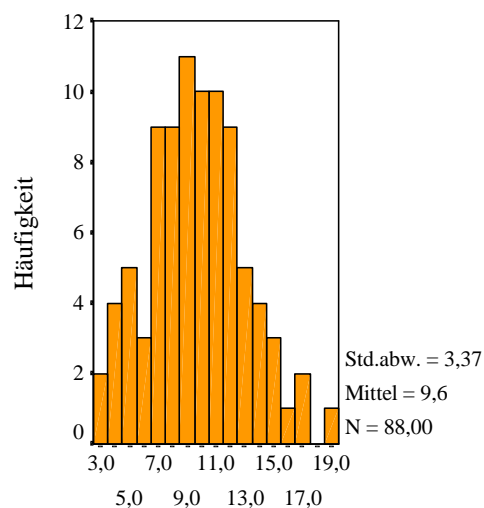
3.4.2. Therapiebeginn und -dauer

Die Therapiedauer mit topischen Glucocorticoiden konnte bei 88 Kindern (55 Jungen, 33 Mädchen) exakt eruiert werden. Dabei finden sich Zeiträume von minimal 0,1 bis maximal 6,0 Jahren (Abbildung 25). Die mittlere Behandlungsdauer liegt insgesamt bei $2,0 \pm 1,6$ Jahren. Bei der geschlechtsspezifischen Auswertung lässt sich eine mittlere Behandlungsdauer von $2,3 \pm 1,7$ Jahren für die Jungen und eine signifikant ($p = 0,032$) davon verschiedene mittlere Therapiedauer von $1,5 \pm 1,4$ Jahren für die Mädchen feststellen.

Die Therapie mit ICS hat frühestens im Alter von 3,0 und spätestens im Alter von 18,7 Jahren begonnen (Abbildung 26). Das mittlere Alter für den Beginn einer Corticoidtherapie liegt bei $9,6 \pm 3,4$ Jahren (Jungen $9,1 \pm 3,1$ Jahre, Mädchen $10,5 \pm 3,7$ Jahre).



Zeit des Bestehens der ICS-Therapie in Jahren



Alter zu Beginn der ICS-Therapie

Abb 25: Häufigkeit der Therapiedauer insgesamt

Abb 26: Häufigkeit des Alters zu Therapiebeginn

3.4.3. Weitere Medikamente

Ein kleiner Teil der Patienten (8,7%, entsprechend 16 von 184 Kindern) ist zum Untersuchungszeitpunkt außerdem mit nasalen Glucocorticoiden behandelt worden. Von diesen 16 Kindern (9 Jungen, 7 Mädchen) erhielten 10 gleichzeitig inhalative Steroide (7 Jungen, 3 Mädchen).

Einen Überblick über alle anderen Substanzgruppen, welche als Zusatztherapie oder Bedarfsmedikation den Kindern der vorliegenden Studie verschrieben worden sind und deren prozentuale Verteilung, gibt Tabelle 36.

Tab. 36: Häufigkeitsverteilung der nicht-steroid Therapie

Geschlecht	nur $\beta 2$	nur DNCG	$\beta 2 + \text{DNCG}$	$\beta 2 + \text{M}$	DNCG + M	Gesamt
Jungen	35 (40,2%)	27 (31,0%)	19 (21,8%)	4 (4,6%)	2 (2,3%)	87 (100,0%)
Mädchen	23 (33,8%)	26 (38,2%)	16 (23,5%)	2 (2,9%)	1 (1,5%)	68 (100,0%)
Gesamt	58 (37,4%)	53 (34,2%)	35 (22,6%)	6 (3,9%)	3 (1,9%)	155 (100,0%)

$\beta 2$ = Beta2-Sympathomimetika, DNCG= Dinatriumcromoglycat, M= Montelukast

Wie hier ersichtlich sind am häufigsten Beta2-Sympathomimetika eingesetzt worden. An zweiter Stelle stehen die verschiedenen Stabilisatoren der Mastzellmembranen (Cromoglycate). Am wenigsten haben die Kinder dieser Studie den Leukotrien- Rezeptorantagonisten Montelukast erhalten.

3.4.4. Inhalative Corticoisteroide (ICS) und anthropometrische Daten

Bei beiden Geschlechtern sind sowohl die Körperhöhe als auch die Körperhöhen-SDS von Kindern mit und ohne ICS-Therapie im Mittel kaum verschieden. Bei den Kindern, welche topische Glucocorticoide erhalten haben, treten keine signifikanten Medianwertunterschiede der Körperhöhe oder der Körperhöhen-SDS zwischen Fluticason und Budesonid auf.

Für das Körpergewicht gelten die gleichen Aussagen.

3.4.5. ICS und Knochenparameter

Hauptbestandteil der vorliegenden Arbeit ist die Fragestellung, ob die Therapie mit ICS Auswirkungen auf die Schallabschwächung (BUA) oder die Schallgeschwindigkeit (SOS) hat.

Werden zunächst die reinen Messwerte der Knochenparameter betrachtet, so fällt auf, dass sowohl bei der BUA als auch bei der SOS die Kinder, welche zum Untersuchungszeitpunkt oder in der Vergangenheit mit einer ICS-Therapie behandelt worden sind, im Mittel stets niedrigere Werte aufweisen als die Kinder, welche nie eine inhalative Corticoidtherapie erhalten haben. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,051 bei den Schallgeschwindigkeitsdaten grenzwertig signifikant. Bei der Schallabschwächung wird kein statistisch signifikantes Niveau erlangt.

Betrachtet man Jungen und Mädchen getrennt, lässt sich bei den Mädchen eine deutlichere Ausprägung des geschilderten Sachverhaltes feststellen. Bei beiden Geschlechtern wird jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Desweiteren sind nun die SDS- Daten und deren Verteilung in den einzelnen Kategorien ausgewertet worden. Hierbei fällt auf, dass bei Kindern die zum Untersuchungszeitpunkt unter einer ICS-Therapie standen, stets mehr Werte unterhalb der einfachen Standardabweichung liegen als bei Kindern ohne ICS- Therapie. Dieses Ergebnis gilt sowohl für die BUA- als auch für die SOS-Daten und ist in den altersabhängigen Kategorien am stärksten ausgeprägt (Abbildung 27). Ein statistisch signifikantes Niveau wird jedoch nicht erreicht.

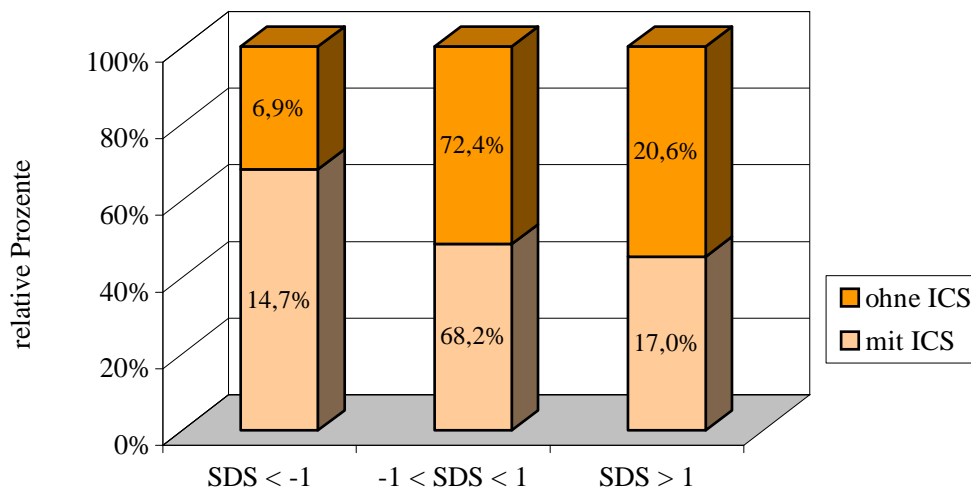


Abb. 27: altersbezogene BUA-SDS-Werte in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer ICS-Therapie

Die gleiche Analyse ist nun unter Einbezug der Kinder durchgeführt worden, welche zum Untersuchungszeitpunkt keine inhalativen Corticoide erhalten, jedoch in der Vergangenheit eine solche Therapie bekommen haben. Dabei lässt sich das oben gezeigte Bild mit einem Überwiegen der verminderten BUA- und SOS-SDS-Werte in der Corticoidgruppe noch etwas deutlicher darstellen. Die größte Differenz wird wieder bei den altersbezogenen Werten erreicht (Tab. 37).

Bei den altersbezogenen BUA-Daten befinden sich in der Gruppe der jemals mit ICS therapierten Kinder 84,7% (83 von 98 Kindern) innerhalb oder oberhalb der einfachen Standardabweichung und 15,3% (15 von 98 Kindern) unterhalb dieser. Bei den Kindern, welche ohne ICS behandelt worden sind, befinden sich dagegen nur 5,2% (4 von 77 Kindern) unterhalb der einfachen Standardabweichung und 94,8% (73 von 77 Kindern) inner- oder oberhalb dieser. Das Überwiegen der verminderten LA-BUA-SDS-Werte in der Gruppe der mit ICS therapierten Kinder ist statistisch signifikant ($p=0,033$).

Tab. 37: BUA- und SOS-SDS-Werteverteilung abhängig vom Vorhandensein einer ICS-Therapie

Kategorie	ICS zum U.-datum	SDS < -1	-1 < SDS < 1	SDS > 1	jemals ICS	SDS < -1	-1 < SDS < 1	SDS > 1
LA-BUA	ja	14,7%	68,2%	17,0%	ja	15,3%	67,3%	17,3%
	nein	6,9%	72,4%	20,6%	nein	5,2%	74,0%	20,8%
KH-BUA	ja	11,4%	68,2%	20,5%	ja	11,2%	67,3%	21,4%
	nein	5,7%	67,8%	26,4%	nein	5,2%	68,8%	26,0%
KG-BUA	ja	12,5%	68,2%	19,3%	ja	11,2%	68,4%	20,4%
	nein	5,7%	74,7%	19,5%	nein	6,5%	75,3%	18,2%
LA-SOS	ja	33,0%	58,0%	9,1%	ja	32,6%	58,2%	9,2%
	nein	20,7%	64,4%	14,9%	nein	19,5%	64,9%	15,6%
KH-SOS	ja	30,7%	61,4%	8,0%	ja	30,7%	61,2%	8,2%
	nein	20,7%	65,5%	13,7%	nein	19,5%	66,2%	14,3%
KG-SOS	ja	29,5%	61,4%	9,1%	ja	29,6%	61,2%	9,2%
	nein	20,6%	64,4%	14,9%	nein	19,5%	64,9%	15,6%

U.-datum= Untersuchungsdatum, ICS= inhalative Corticosteroide

Bei den altersbezogenen SOS- Daten wird nur eine grenzwertige Signifikanz ($p= 0,051$) für den dargestellten Sachverhalt erreicht.

Bei einer Analyse der Medianwerte lassen sich für die Schallabschwächung kaum Unterschiede zwischen den Kindern mit und denen ohne ICS-Therapie zum Untersuchungszeitpunkt darstellen.

Werden auch die Kinder berücksichtigt, welche in der Vergangenheit eine ICS-Therapie erhalten haben, ergeben sich etwas größere Medianwertunterschiede (Tabelle 38). Bei den Mädchen lassen sich nun in der Gruppe der mit Glucocorticoiden Behandelten in allen 3 Kategorien tendenziell eine im Vergleich zu gesunden Kindern verringerte Schallabschwächung beobachten und bei den Mädchen ohne ICS-Therapie eher eine leicht erhöhte. Dieser Unterschied ist bei den altersbezogenen Daten wiederum am stärksten ausgeprägt, jedoch wird hier mit einem 5 prozentigen Fehlerintervall kein statistisch signifikantes Niveau erreicht ($p= 0,053$).

Tab. 38: BUA-SDS-Medianwerte unter dem Aspekt der ICS-Therapie

Kategorie	jemals ICS	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-BUA-SDS	ja	-2,16	- 0,01	3,69	-1,73	0,16	2,58	-2,16	- 0,24	3,69
	nein	-1,46	0,15	4,66	-1,40	0,10	4,66	-1,46	0,25	1,87
KH-BUA-SDS	ja	-1,75	- 0,09	3,16	-1,29	0,29	2,33	-1,75	- 0,26	3,16
	nein	-1,50	0,11	4,41	-1,43	- 0,03	4,41	-1,50	0,31	2,69
KG-BUA-SDS	ja	-2,61	0,01	3,31	-1,32	0,16	2,92	-2,61	- 0,18	3,31
	nein	-1,43	0,12	4,73	-1,43	0,17	4,73	-1,12	0,12	2,11

min= Minimum, max= Maximum

Bei den Jungen gibt es bei den alters- und körperrgewichtsbezogenen BUA-SDS-Werten kaum Medianwertunterschiede. Nur in der Kategorie der körperhöhebezogenen Daten neigen die Jungen mit einer ICS-Therapie leicht zu einer erhöhten Schallabschwächung, während bei den Jungen ohne Glucocorticoidtherapie fast kein Unterschied zu gesunden Kindern besteht.

Die Betrachtung der Schallgeschwindigkeit liefert klarere Ergebnisse, welche wiederum noch eindeutiger sind, wenn in der Auswertung auch die Kinder mit ICS-Therapien in vorangegangenen Zeiten berücksichtigt werden.

Die oben genannten Ergebnisse haben bereits gezeigt, dass die asthmakranken Kinder dieser Studie gegenüber gesunden Kinder zu verminderten Schallgeschwindigkeitswerten neigen. Nun lässt sich desweiteren feststellen, dass Kinder mit einer ICS-Therapie noch deutlich geringere SOS-SDS-Werte aufweisen als Kinder ohne diese Medikation. Dieser Sachverhalt gilt in allen 3 Kategorien, sowohl für Mädchen als auch für Jungen und ist unabhängig davon, ob man nur die Kinder mit ICS zum Untersuchungszeitpunkt betrachtet oder alle Kinder, die jemals topische Glucocorticoide erhalten haben (Tabelle 39).

Tab. 39: SOS-SDS-Medianwerte unter dem Aspekt der ICS-Therapie

Kategorie	jemals ICS	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-SOS-	ja	-2,41	- 0,48	1,85	-2,41	- 0,35	1,85	-1,65	- 0,56	1,81
SDS	nein	-2,48	- 0,24	2,54	-2,31	- 0,25	2,54	-2,48	- 0,13	1,89
KH-SOS-	ja	-2,41	- 0,64	1,75	-2,41	- 0,60	1,75	-1,97	- 0,77	1,47
SDS	nein	-2,30	- 0,29	3,24	-2,24	- 0,24	3,24	-2,30	- 0,33	1,78
KG-SOS-	ja	-2,32	- 0,64	1,73	-2,32	- 0,51	1,73	-1,88	- 0,69	1,67
SDS	nein	-2,19	- 0,27	2,95	-1,85	- 0,15	2,95	-2,19	- 0,29	1,77

min= Minimum, max= Maximum

In der Gesamtauswertung weisen Kinder mit einer ICS-Therapie im Mittel statistisch signifikant ($p= 0,034$) niedrigere SOS-SDS-Werte auf als Kinder ohne ICS-Therapie. Bei den körperhöhebezogenen Werten wird eine statistische Signifikanz verfehlt ($p= 0,053$).

Die Mädchen neigen noch stärker als die Jungen in der Gruppe der jemals mit ICS therapierten Kinder zu verminderten Schallgeschwindigkeiten. In einer geschlechtsspezifischen Auswertung erlangen die Medianwertunterschiede allerdings weder bei den Jungen noch bei den Mädchen ein statistisch signifikantes Niveau.

Abschließend fasst Abbildung 28 die Medianwertunterschiede von Schallabschwächung und Schallgeschwindigkeit in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer topischen Glucocorticoid-medikation noch einmal graphisch zusammen.

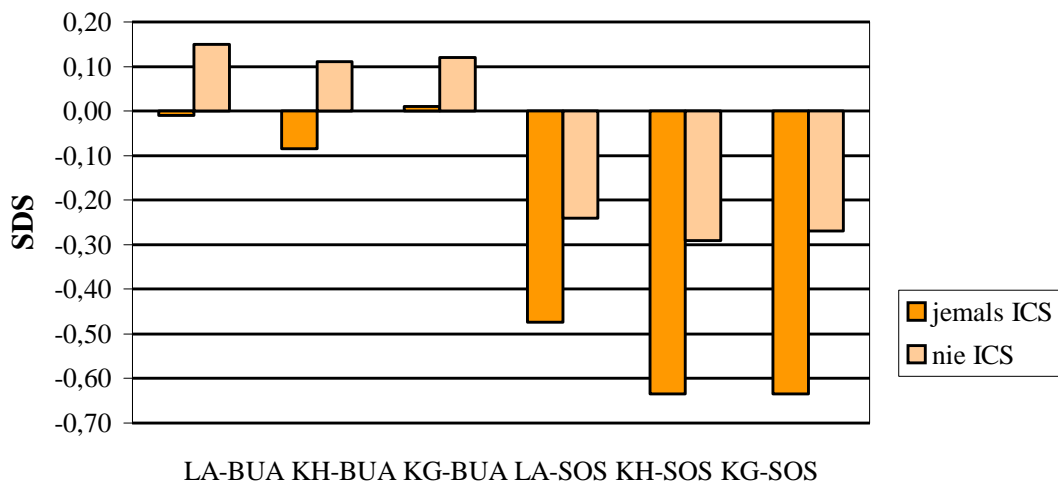


Abb. 28: Medianwertvergleich der BUA- und SOS-SDS-Werte (unter dem Aspekt der ICS-Therapie)

3.4.6. Glucocorticoidwirkstoff und Knochenparameter

Die Kinder der vorliegenden Arbeit haben entweder den Wirkstoff Fluticason oder den Wirkstoff Budesonid erhalten. Es sollte nun geprüft werden, ob sich daraus Unterschiede für die Knochenparameter ergeben.

Einschränkend soll bereits zu Beginn dieses Kapitels darauf hingewiesen werden, dass die Fallzahlen in den Budesonidgruppen sehr niedrig sind (Jungen n= 12, Mädchen n= 5), sodass die Aussagekraft der hier getroffenen Feststellungen deutlich limitiert ist.

Bei der Schallabschwächung weisen beide Geschlechter in der Fluticasongruppe im Vergleich zu gesunden Kindern eher normale BUA-Werte auf. Die Jungen in der Budesonidgruppe zeigen im Mittel eine leichte Tendenz zu erhöhten BUA-Werten, während bei den Mädchen in dieser Wirkstoffgruppe im Mittel deutlich verminderte BUA-SDS-Werte auftreten (Tabelle 40).

Tab. 40: BUA- und SOS-Medianwerte in Abhängigkeit vom Glucocorticoidwirkstoff

Kategorie	Wirkstoff	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-BUA-	Fluticason	-2,16	- 0,09	3,69	-1,47	0,04	1,70	-2,16	- 0,14	3,69
SDS	Budesonid	-1,73	0,26	2,58	-1,73	0,34	2,58	-1,14	- 0,51	1,03
KH-BUA-	Fluticason	-1,75	- 0,14	2,94	-1,29	- 0,11	2,11	-1,75	- 0,14	2,94
SDS	Budesonid	-1,45	0,37	2,25	-1,17	0,38	2,25	-1,45	- 0,30	1,55
KG-BUA-	Fluticason	-2,61	- 0,01	2,82	-1,32	- 0,07	1,95	-2,61	- 0,01	2,82
SDS	Budesonid	-1,27	0,23	2,92	-1,27	0,38	2,92	-0,82	- 0,21	0,95
LA-SOS-	Fluticason	-2,41	- 0,39	1,81	-2,41	- 0,36	1,09	-1,65	- 0,54	1,81
SDS	Budesonid	-2,00	- 0,50	1,85	-2,00	0,16	1,85	-1,50	- 0,56	-0,31
KH-SOS-	Fluticason	-2,41	- 0,64	1,43	-2,41	- 0,64	1,15	-1,97	- 0,76	1,43
SDS	Budesonid	-2,05	- 0,36	1,75	-2,05	- 0,19	1,75	-1,38	- 0,46	-0,32
KG-SOS-	Fluticason	-2,32	- 0,64	1,67	-2,32	- 0,64	1,18	-1,88	- 0,68	1,67
SDS	Budesonid	-1,99	- 0,46	1,73	-1,99	- 0,12	1,73	-1,39	- 0,54	-0,34

min= Minimum, max= Maximum

Bei der Schallgeschwindigkeit lassen sich in den Kategorien der körperhöhe- und körperegewichtsbezogenen Daten für beide Geschlechter nur negative Medianwerte erheben. Der Trend zu einer verminderten Schallgeschwindigkeit ist bei Jungen und Mädchen jeweils in der Fluticasongruppe stärker ausgeprägt als in der Budesonidgruppe. In der Kategorie der altersbezogenen SOS-Daten unterscheiden sich die beiden Wirkstoffgruppen bei den Mädchen im Mittel nicht voneinander. Die Jungen weisen in der Budesonidgruppe eine diskrete Tendenz zu erhöhten und in der Fluticasongruppe einen deutlichen Trend zu verminderten SOS-Werten auf. Es konnte in keiner Kategorie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffgruppen gefunden werden.

3.4.7. Glucocorticoiddosis und Knochenparameter

Weil insgesamt nur 18 von 185 Kindern mit Budesonid behandelt worden sind und die Fallzahl bei weiterer Kategorisierung in Dosisgruppen noch kleiner wird, ist auf eine weiterführende Statistik für diesen Wirkstoff verzichtet worden. Der nachfolgende Abschnitt bezieht sich daher ausschließlich auf den Wirkstoff Fluticason.

Da die Fluticasontagesdosen der Kinder der vorliegenden Studie von 50 bis 500 µg pro Tag reichten, ist eine Einteilung in Dosisgruppen durchgeführt worden. Kinder, die 50 oder 100µg pro Tag erhalten haben, sind in Gruppe 1 zusammengefasst worden. Gruppe 2 beinhaltet Kinder mit Tagesdosen von 200 oder 250 µg Fluticason und Gruppe 3 Kinder mit einer Tagesdosis von 500 µg pro Tag.

3.4.8. Fluticasondosis und Schallabschwächung

Betrachtet man zunächst die BUA-Messwerte, so ist festzustellen, dass diese mit steigender Fluticasontagesdosis im Mittel zunehmen (Abbildung 29).

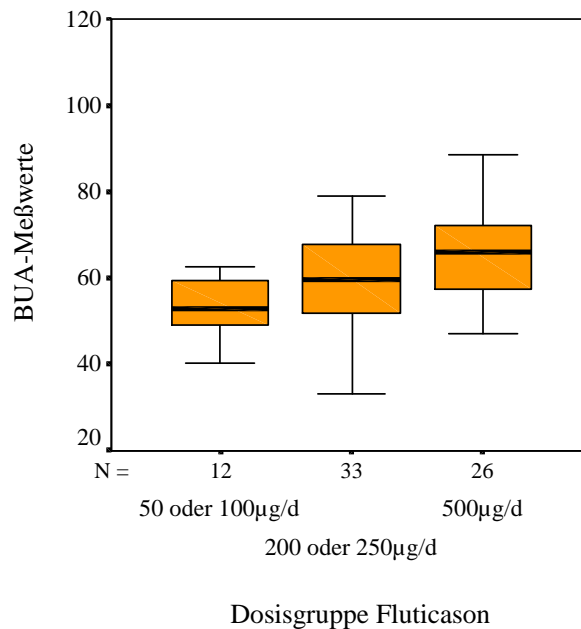


Abb. 29: Medianwerte der BUA-Messwerte in den einzelnen Fluticasondosisgruppen

In der Gesamtauswertung sind die Medianwerte in den Dosisgruppen statistisch signifikant voneinander verschieden ($p = 0,016$). Werden Jungen und Mädchen getrennt betrachtet, so findet sich der gleiche Sachverhalt, jedoch ohne dass ein statistisch signifikantes Niveau erreicht wird.

Daraufhin ist geprüft worden, ob eine Korrelation zwischen der Tagesdosis Fluticason und den Schallabschwächungsmesswerten existiert. Es konnte ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von $k = 0,295$ gefunden werden, welcher auf dem Niveau von $p = 0,033$ statistisch signifikant ist.

Anschließend ist mit Hilfe der SDS-Werte wiederum der Vergleich mit gesunden Kindern erfolgt. Hierbei lässt sich ebenfalls bei beiden Geschlechtern ein Ansteigen der SDS-Werte mit zunehmender Dosis beobachten (Tabelle 41).

Tab. 41: BUA-Medianwerte in Abhängigkeit der Fluticasondosis

Kategorie	Dosisgruppe	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-BUA-SDS	1	-1,76	- 0,76	1,16	-1,26	- 0,76	1,16	-1,76	- 0,54	0,62
	2	-2,16	- 0,11	2,00	-0,96	0,04	1,67	-2,16	- 0,26	2,00
	3	-1,47	0,33	3,69	-1,47	0,47	1,70	-0,57	0,08	3,69
KH-BUA-SDS	1	-1,42	- 0,72	1,50	-1,14	- 0,72	1,43	-1,42	- 0,43	1,50
	2	-1,75	- 0,14	2,30	-1,19	- 0,11	2,11	-1,75	- 0,21	2,30
	3	-1,29	0,42	2,94	-1,29	0,50	1,71	-0,79	0,06	2,94
KG-BUA-SDS	1	-1,61	- 0,61	1,52	-1,27	- 0,61	1,52	-1,61	- 0,42	1,13
	2	-2,61	- 0,15	2,38	-1,29	- 0,18	1,73	-2,61	- 0,01	2,38
	3	-1,32	0,28	2,82	-1,32	0,42	1,95	-0,66	0,02	2,82

min= Minimum, max= Maximum, Dosisgruppe: 1= 50-100µg/d, 2= 200-250µg/d, 3= 500µg/d

In allen 3 Kategorien weisen beide Geschlechter die niedrigsten BUA-SDS-Medianwerte in der Dosisgruppe 1 auf und zeigen damit im Mittel dort die stärkste Abweichung von den gesunden Kindern. Die Jungen weisen in Dosisgruppe 2 die geringsten Unterschiede zu gesunden Kindern auf und in der höchsten Dosisgruppe wird schließlich sogar im Mittel eine Tendenz zu erhöhten BUA-Werten erreicht. Bei den Mädchen findet sich kein solcher Trend. Hier lassen sich in Dosisgruppe 2 noch leicht verminderte BUA-SDS-Werte erkennen und die geringsten Unterschiede zu gesunden Kindern finden sich schließlich in Dosisgruppe 3.

3.4.9. Fluticasondosis und Schallgeschwindigkeit

Werden zunächst wieder die SOS-Messwerte betrachtet, so finden sich hier - im Gegensatz zur BUA - keine Medianwertunterschiede zwischen den einzelnen Dosisgruppen. Auch bei den SOS-SDS-Werten ist - mit Ausnahme der körperhöhebezogenen Daten der Jungen - kein linearer Verlauf der Medianwerte erkennbar (Tabelle 42).

Bei den Jungen finden sich analog zur Schallabschwächung im Mittel die niedrigsten SOS-SDS-Werte in der niedrigsten Dosisgruppe. Bei den höheren Dosierungen werden ebenfalls stets negative Medianwerte beobachtet, welche jedoch einen niedrigeren Betrag aufweisen und sich bei den alters- und körperrgewichtsbezogenen SOS-SDS-Daten kaum unterscheiden. Die Mädchen weisen demgegenüber in allen 3 Kategorien den niedrigsten SOS-SDS-Medianwert in der Dosisgruppe 2 auf. Mit Werten von -0,68 bis -0,90 wird hier eine im Mittel stark verminderte Schallgeschwindigkeit gegenüber gesunden Kindern aufgezeigt. Die Mädchen in den Dosisgruppen 1 und 3 verfügen dagegen über eine im Mittel nur leicht verminderte Schallgeschwindigkeit.

Tab. 42: SOS-Medianwerte in Abhängigkeit der Fluticasondosis

Kategorie	Dosisgruppe	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-SOS-SDS	1	-1,43	- 0,61	1,17	-1,43	- 0,61	1,09	-1,24	- 0,13	1,17
	2	-2,41	- 0,35	1,36	-2,41	- 0,28	1,07	-1,53	- 0,68	1,36
	3	-1,84	- 0,34	1,81	-1,84	- 0,27	0,69	-1,65	- 0,36	1,81
KH-SOS-SDS	1	-1,46	- 0,73	1,01	-1,46	- 0,75	0,40	-1,36	- 0,14	1,01
	2	-2,41	- 0,65	1,24	-2,41	- 0,59	1,15	-1,52	- 0,90	1,24
	3	-1,97	- 0,27	1,43	-1,59	- 0,29	0,72	-1,97	- 0,26	1,43
KG-SOS-SDS	1	-1,55	- 0,82	1,11	-1,44	- 0,82	0,46	-1,55	- 0,28	1,11
	2	-2,32	- 0,64	1,20	-2,32	- 0,44	1,18	-1,88	- 0,77	1,20
	3	-1,76	- 0,35	1,67	-1,75	- 0,47	1,02	-1,76	- 0,25	1,67

min= Minimum, max= Maximum, Dosisgruppe: 1= 50-100µg/d, 2= 200-250µg/d, 3= 500µg/d

3.4.10. Therapiedauer inhalativer Glucocorticoide und Knochenparameter

Es konnte weder eine Korrelation zwischen der Behandlungsdauer und der Schallabschwächung noch zwischen der Behandlungsdauer und der Schallgeschwindigkeit festgestellt werden.

Zur weiteren Analyse erfolgte eine Einteilung der Therapiedauer in 3 Kategorien (Tabelle 43). Eine feinere Abstufung der Zeitintervalle ist aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht sinnvoll.

Tab. 43: Häufigkeitsverteilungen der Therapiedauer in Jahren (a)

Geschlecht	Therapiedauer			Gesamt
	0,1- 1,0a	1,1- 3,0a	> 3,0a	
Jungen	22 (40,0%)	12 (21,8%)	21 (38,2%)	55 (100,0%)
Mädchen	18 (54,5%)	9 (27,3%)	6 (18,2%)	33 (100,0%)
Gesamt	40 (45,5%)	21 (23,9%)	27 (30,7%)	88 (100,0%)

Desweiteren sind in den Kategorien der Therapiedauer Medianwerte von Schallabschwächung und Schallgeschwindigkeit gebildet und miteinander verglichen worden.

Bei den BUA-Daten gibt es bei beiden Geschlechtern bezüglich der Therapielänge im Mittel sowohl bei den reinen BUA-Messwerten als auch bei den BUA-SDS-Werten kaum Unterschiede. Darüberhinaus finden sich im Vergleich zu gesunden Kindern in allen Kategorien nur sehr geringe Unterschiede. Eine detaillierte Auflistung der exakten Medianwerte liefert Tabelle 44 im Anhang.

Bei der Schallgeschwindigkeit lassen sich bei den Messwerten ebenfalls kaum unterschiedliche Medianwerte in den verschiedenen Therapielängen beobachten. Werden dagegen die SOS-SDS-Werte betrachtet, so fallen etwas größere Medianwertdifferenzen auf (Tabelle 45).

Tab. 45: Medianwerte der SOS-SDS-Daten in Abhängigkeit von der Therapiedauer in Jahren (a)

Kategorie	Therapiedauer	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-SOS-SDS	0,1- 1,0a	-2,00	- 0,50	1,36	-2,00	- 0,25	1,07	-1,50	- 0,57	1,36
	1,1- 3,0a	-2,41	- 0,42	1,40	-2,41	- 0,52	1,40	-1,65	- 0,32	0,60
	> 3,0a	-1,86	- 0,39	1,85	-1,86	- 0,22	1,85	-1,53	- 0,47	1,81
KH-SOS-SDS	0,1- 1,0a	-2,05	- 0,46	1,24	-2,05	- 0,37	1,15	-1,52	- 0,87	1,24
	1,1- 3,0a	-2,41	- 0,69	1,09	-2,41	- 0,74	1,09	-1,97	- 0,36	0,52
	> 3,0a	-2,04	- 0,53	1,75	-2,04	- 0,53	1,75	-1,30	- 0,54	1,43
KG-SOS-SDS	0,1- 1,0a	-1,99	- 0,56	1,20	-1,99	- 0,50	1,18	-1,88	- 0,69	1,20
	1,1- 3,0a	-2,32	- 0,72	1,62	-2,32	- 0,79	1,62	-1,76	- 0,37	0,39
	> 3,0a	-1,78	- 0,22	1,73	-1,78	- 0,22	1,73	-1,33	- 0,43	1,67

min= Minimum, max= Maximum

Erneut sind bei beiden Geschlechtern in allen 3 Kategorien ausschließlich Medianwerte mit negativem Vorzeichen zu finden. Die asthmakranken Jungen dieser Studie weisen die im Mittel am meisten verminderten Schallgeschwindigkeiten bei einer Therapiedauer von ein bis 3 Jahren auf. Bei den Mädchen sind die Kinder mit einer Therapiedauer von maximal einem Jahr am stärksten von erniedrigten SOS-Werten betroffen. Signifikante Medianwertunterschiede konnten aber weder bei Jungen noch bei Mädchen ermittelt werden.

3.4.11. Begleittherapie und Knochenparameter

Da von den 16 asthmakranken Kindern, welche nasale Glucocorticoide einnehmen, zeitgleich bei 10 dieser Kinder eine Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden bestanden hat, ist eine gesonderte Analyse für die nasale Corticoidgabe und deren Einfluss auf die Knochenparameter nicht sinnvoll.

Wie oben dargestellt, haben die meisten asthmakranken Kinder der vorliegenden Studie Beta2-Sympathomimetika oder Cromoglycate als Begleittherapie erhalten. Darüberhinaus sind 3 Kindern Cromoglycate und ein Montelukastpräparat verordnet worden und 6 Kinder erhielten Montelukast zusätzlich zu einem Beta2-Sympathomimetikum. Da die Fallzahl für Montelukast mit insgesamt nur 9 Kindern zu niedrig für die Durchführung einer verlässlichen Statistik ist, ist dieser Wirkstoff in der folgenden Analyse nicht berücksichtigt worden.

Für die folgende Auswertung sind die Begleittherapien in 3 Gruppen eingeteilt worden. In Gruppe 1 haben die Kinder zu der ICS-Therapie zusätzlich ein Beta2-Sympathomimetikum erhalten, in Gruppe 2 bestand eine zusätzliche Medikation mit Cromoglycaten und in Gruppe 3 haben die Kinder neben der ICS-Therapie ein Beta2-Sympathomimetikum und ein Cromoglycat erhalten.

Zunächst konnte gezeigt werden, dass in den 3 Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Tagesdosis des ICS oder des Glucocorticoidwirkstoffes existieren. Somit kann ausgeschlossen werden, dass Unterschiede zwischen den 3 Gruppen von diesen beiden Faktoren abhängig sein könnten.

Bei der Betrachtung der BUA- und SOS-Messwerte konnte für beide Geschlechter festgestellt werden, dass im Mittel keine Unterschiede zwischen den 3 Gruppen der Begleittherapie bestehen. Auch bei der Analyse der BUA-SDS-Werte konnten weder für die Jungen noch für die Mädchen signifikante Medianwertunterschiede zwischen den Begleittherapien beobachtet werden (Tabelle 46).

Tab. 46: BUA-SDS-Medianwerte in Abhängigkeit von der Begleittherapie

Kategorie	Begleittherapie	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	Max
LA-BUA-SDS	β2	-1,73	0,12	3,69	-1,73	0,24	2,04	-1,30	0,01	3,69
	DNCG	-1,40	0,13	3,15	-1,40	- 0,09	2,58	-1,24	0,25	3,15
	β2 + DNCG	-1,46	0,04	3,12	-0,95	0,57	3,12	-1,46	- 0,26	1,11
KH-BUA-SDS	β2	-1,21	0,10	2,94	-1,21	0,28	2,23	-1,16	- 0,01	2,94
	DNCG	-1,43	0,11	3,16	-1,43	- 0,12	2,25	-1,01	0,31	3,16
	β2 + DNCG	-1,50	- 0,08	2,91	-1,02	0,89	2,91	-1,50	- 0,36	0,71
KG-BUA-SDS	β2	-2,61	0,07	2,82	-1,32	0,13	2,30	-2,61	0,02	2,82
	DNCG	-1,43	0,12	3,31	-1,43	- 0,18	2,92	-1,01	0,17	3,31
	β2 + DNCG	-1,12	0,12	2,75	-1,00	0,58	2,75	-1,12	- 0,48	2,38

min= Minimum, max= Maximum, β2= Beta2-Sympathomimetikum, DNCG= Dinatriumcromoglycat

Obwohl die BUA-SDS-Werte dieser Tabelle überwiegend widerspiegeln, dass die Schallabschwächungswerte der asthmakranken Kinder dieser Studie im Mittel denen der gesunden Kinder sehr ähnlich sind, gibt es 2 hervorzuhebende Ausnahmen: Bei den Mädchen findet sich in der Gruppe der Begleittherapie mit einem Beta2-Sympathomimetikum und einem Cromoglycat in allen 3 Kategorien ein Trend zu einer verminderten Schallabschwächung. In der gleichen Gruppe zeigt sich bei den Jungen dagegen ein Trend zu einer im Vergleich zu gesunden Kindern erhöhten Schallabschwächung. In der Gruppe der Begleittherapie nur mit

einem Cromoglycat verhalten sich die Daten von Jungen und Mädchen wiederum genau umgekehrt.

Bei der Betrachtung der SOS-SDS-Werte fällt wiederum auf, dass alle Medianwerte ein negatives Vorzeichen aufweisen (Tabelle 47). Auch hier konnten bei beiden Geschlechtern keine signifikanten Medianwertunterschiede zwischen den Gruppen der Begleittherapien ermittelt werden.

Tab. 47: SOS-SDS-Medianwerte in Abhängigkeit von der Begleittherapie

Kategorie	Begleittherapie	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-SOS-SDS	β2	-2,41	- 0,57	2,54	-2,41	- 0,47	2,54	-1,78	- 0,57	1,81
	DNCG	-2,48	- 0,31	1,89	-2,31	- 0,29	1,85	-2,48	- 0,31	1,89
	β2 + DNCG	-1,86	- 0,33	2,52	-1,86	- 0,18	2,52	-1,65	- 0,47	1,42
KH-SOS-SDS	β2	-2,41	- 0,65	3,24	-2,41	- 0,64	3,24	-1,71	- 0,76	1,43
	DNCG	-2,30	- 0,36	1,78	-2,24	- 0,53	1,75	-2,30	- 0,33	1,78
	β2 + DNCG	-2,04	- 0,29	2,47	-2,04	- 0,17	2,47	-1,97	- 0,58	1,22
KG-SOS-SDS	β2	-2,32	- 0,68	2,95	-2,32	- 0,67	2,95	-1,88	- 0,68	1,67
	DNCG	-2,19	- 0,37	1,77	-1,85	- 0,41	1,73	-2,19	- 0,27	1,77
	β2 + DNCG	-1,78	- 0,40	2,30	-1,78	- 0,21	2,30	-1,76	- 0,69	1,11

min= Minimum, max= Maximum, β2= Beta2-Sympathomimetikum, DNCG= Dinatriumcromoglycat

Bei den Jungen zeigt sich in der Gruppe der Begleitmedikation mit einem Beta2-Sympathomimetikum die größte Tendenz zu einer verminderten Schallgeschwindigkeit. In der Gruppe mit 2 Begleittherapien ist diese Tendenz am geringsten ausgeprägt. Bei den Mädchen findet sich ebenfalls in 2 Kategorien der niedrigste Medianwert in der Gruppe der Begleitmedikation mit einem Beta2-Sympathomimetikum. Nur in der Kategorie der körpergewichtsbezogenen SOS-Daten trifft dies nicht zu, da bei den Mädchen in der Gruppe mit 2 Begleittherapien ähnlich niedrige Medianwerte erreicht werden, wie in der ersten Gruppe.

3.4.12. Odds Ratio (OR)

Abschließend sollte geprüft werden, wie hoch die statistische Chance für ein Kind mit einer ICS-Therapie ist, eine verminderte Schallabschwächungs bzw. eine verminderte Schallgeschwindigkeit zu haben. Hierfür sind die jeweiligen Odds-Ratio-Werte ermittelt worden, welche in Tabelle 48 abzulesen sind.

Tab. 48: Odds Ratio für Kinder mit ICS-Therapie und erniedrigter BUA bzw. SOS

Geschlecht	LA-BUA	KH-BUA	KG-BUA	LA-SOS	KH-SOS	KG-SOS
Jungen	4,111	1,061	1,795	2,667	2,472	1,751
Mädchen	3,724	7,125	1,586	1,538	1,358	1,788
Gesamt	3,298*	2,307	1,821	2,004	1,824	1,737

* = statistisch signifikant

In allen Kategorien zeigen sich erhöhte Chancen für erniedrigte Knochendichteparameter unter ICS-Therapie, sowohl für Jungen als auch für Mädchen. Letztere weisen bis auf die OR der körperhöhebezogenen BUA und gewichtsbezogenen SOS stets eine niedrigere Odds Ratio als die Jungen auf.

Die OR-Werte der BUA-Daten weisen eine hohe Spannweite und eine hohe Variabilität auf. Bei der SOS findet sich eine geringere Spannweite und eine bessere Konstanz in allen 3 Kategorien. Eine statistische Signifikanz wird allerdings lediglich bei der Odds Ratio für die lebensalterbezogenen BUA-Werte erreicht (Konfidenzintervall 1,05 – 10,38).

3.5. Pubertätsstadien nach Tanner

Die Kinder der vorliegenden Studie sind in die Pubertätsstadien präpubertär (Stadium 1), pubertär (Stadium 2) und postpubertär (Stadium 3) nach Tanner eingeteilt worden. Die Häufigkeitsverteilungen in den einzelnen Stadien gibt Tabelle 49 wieder.

Tab. 49: Häufigkeitsverteilung von Jungen und Mädchen in den Pubertätsstadien nach Tanner

Geschlecht	Pubertätsstadien			Gesamt
	präpubertär	pubertär	postpubertär	
Jungen	50 (66,7%)	10 (13,3%)	15 (20,0%)	75 (100,0%)
Mädchen	25 (37,3%)	29 (43,3%)	13 (19,4%)	67 (100,0%)
Gesamt	75 (52,8%)	39 (27,5%)	28 (19,7%)	142 (100,0%)

Bei beiden Geschlechtern findet sich ein postpubertärer Anteil von ungefähr 20%. In den Stadien 1 und 2 gibt es jedoch zwischen Jungen und Mädchen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$), da es deutlich mehr präpubertäre Jungen als Mädchen gibt und deutlich mehr pubertäre Mädchen als Jungen.

3.5.1. Pubertätsstadien und Schallabschwächung

Werden die BUA-Messwerte betrachtet, so finden sich bei den Mädchen mit aufsteigendem Pubertätsstadium im Mittel auch steigende Schallabschwächungswerte. Diese Medianwertunterschiede sind statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Bei den postpubertären Jungen lassen sich zwar im Mittel auch höhere BUA-Messwerte verzeichnen als bei den präpubertären, jedoch weisen die Jungen in der Pubertät ($n = 10$) im Mittel niedrigere Messwerte auf als in den anderen beiden Stadien. Hier erreichen die Medianwertunterschiede kein statistisch signifikantes Niveau. Die Abbildungen 30 und 31 verdeutlichen die genannten Sachverhalte nochmals graphisch.

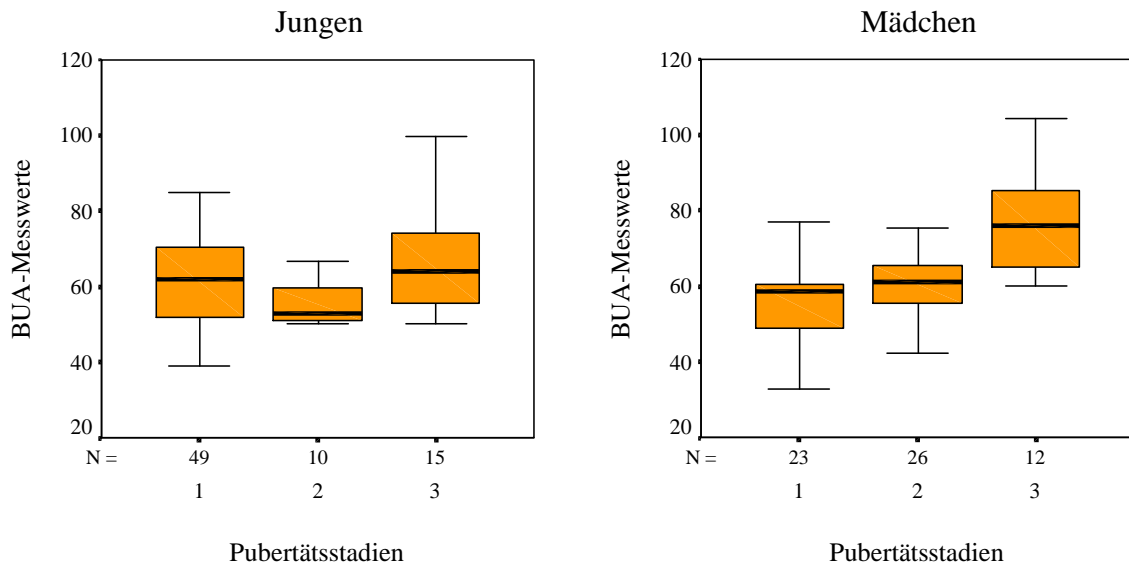


Abb.30 und 31: BUA-Messwerte in den Pubertätsstadien bei Jungen und Mädchen

In einem Vergleich mit gesunden Kindern lassen sich bei den asthmakranken Kindern dieser Studie sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen im Stadium der Pubertät deutlich verminderte Schallabschwächungswerte feststellen (Tabelle 50). Bei den Jungen ist dieser Sachverhalt noch stärker ausgeprägt als bei den Mädchen. So unterscheiden sich die Medianwerte bei den Jungen in allen 3 Kategorien statistisch signifikant voneinander (LA $p=0,020$, KH $p=0,008$, KG $p=0,038$), während bei den Mädchen nur in der Kategorie der körpergewichtsbezogenen Daten ein statistisch signifikantes Niveau erreicht wird ($p=0,033$).

Tab. 50: BUA-SDS-Medianwerte in den Pubertätsstadien

Kategorie	Pubertätsstadium	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-BUA-SDS	1	-2,16	0,17	4,66	-1,73	0,24	4,66	-2,16	0,06	2,00
	2	-1,76	- 0,50	2,84	-1,16	- 0,65	0,42	-1,76	- 0,47	2,84
	3	-1,47	- 0,14	1,97	-1,47	- 0,27	1,97	-1,06	0,25	1,73
KH-BUA-SDS	1	-1,75	0,27	4,41	-1,29	0,39	4,41	-1,75	0,19	2,13
	2	-1,45	- 0,53	1,95	-0,92	- 0,73	0,11	-1,45	- 0,48	1,95
	3	-1,21	- 0,06	2,30	-1,21	- 0,25	2,23	-0,87	0,50	2,30
KG-BUA-SDS	1	-1,29	0,17	4,73	-1,29	0,35	4,73	-1,12	0,14	2,38
	2	-2,61	- 0,53	1,22	-1,07	- 0,61	0,41	-2,61	- 0,53	1,22
	3	-1,32	0,12	2,28	-1,32	- 0,15	2,05	-0,76	0,18	2,28

Stadium 1= präpubertär, Stadium 2= pubertär, Stadium 3= postpubertär

Ein weiterer Unterschied zwischen beiden Geschlechtern findet sich im postpubertären Stadium. Während die Mädchen hier zu leicht erhöhten BUA-SDS-Werten neigen, zeigen die

Jungen wiederum eine Tendenz zu einer verminderten Schallabschwächung. Übereinstimmend neigen die Kinder beider Geschlechter im präpubertären Stadium zu leicht erhöhten BUA-SDS-Werten, wobei dieser Trend bei den Jungen erneut stärker ausgeprägt ist.

3.5.2. Pubertätsstadien und Schallgeschwindigkeit

Hinsichtlich der Schallgeschwindigkeit setzt sich der oben gezeigte Trend für erniedrigte Knochenparameter im Stadium der Pubertät fort. Bereits bei der Betrachtung der SOS-Messwerte fallen bei den pubertären Jungen und Mädchen im Mittel niedrigere Schallgeschwindigkeitswerte auf als in den anderen beiden Stadien (Abbildungen 32 und 33). Bei den Jungen ist dieser Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,015$), bei den Mädchen wird kein signifikantes Niveau erreicht.

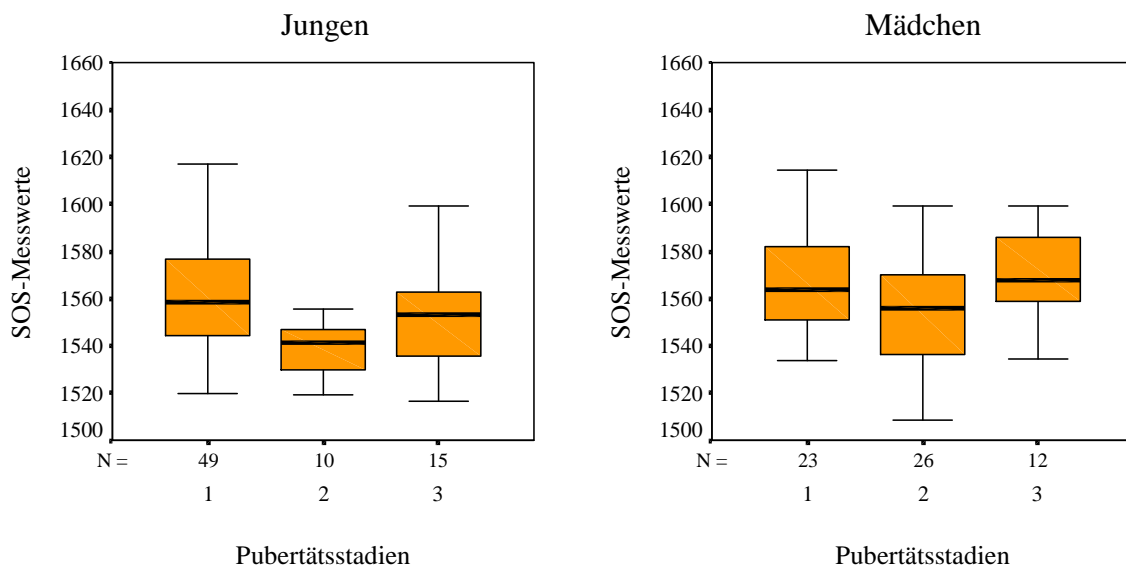


Abb.32 und 33: SOS-Messwerte in den Pubertätsstadien bei Jungen und Mädchen

Auch im Vergleich zu gesunden Kindern lassen sich die am meisten verringerten Medianwerte bei beiden Geschlechtern im Stadium der Pubertät beobachten (Tabelle 51). Es sind wiederum die pubertären Jungen, die stärker von den verminderten Schallgeschwindigkeiten betroffen sind als die Mädchen. Mit einem minimalen SOS-SDS-Medianwert von $-0,95$ bei den körpergewichtsbezogenen Daten tritt hier eine sehr starke Abweichung von den Werten gesunder Kinder auf.

Tab. 51: SOS-SDS-Medianwerte in den Pubertätsstadien

Kategorie	Pubertätsstadien	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-SOS-SDS	1	-2,41	- 0,39	1,89	-2,41	- 0,29	1,85	-1,78	- 0,50	1,89
	2	-2,48	- 0,54	1,17	-2,31	- 0,57	0,01	-2,48	- 0,51	1,17
	3	-1,62	- 0,31	2,54	-1,62	- 0,52	2,54	-1,53	- 0,13	0,72
KH-SOS-SDS	1	-2,41	- 0,46	1,99	-2,41	- 0,45	1,99	-1,97	- 0,58	1,78
	2	-2,30	- 0,72	1,01	-2,24	- 0,80	-0,26	-2,30	- 0,62	1,01
	3	-1,63	- 0,10	3,24	-1,63	- 0,10	3,24	-1,30	- 0,20	0,90
KG-SOS-SDS	1	-2,32	- 0,47	1,77	-2,32	- 0,45	1,73	-1,76	- 0,54	1,77
	2	-2,19	- 0,76	1,11	-1,78	- 0,95	-0,05	-2,19	- 0,56	1,11
	3	-1,57	- 0,17	2,95	-1,57	- 0,38	2,95	-1,33	- 0,06	1,11

Stadium 1= präpubertär, Stadium 2= pubertär, Stadium 3= postpubertär

In den Stadien 1 und 3 weisen die Jungen im Mittel weniger stark erniedrigte SOS-Werte auf als im Stadium 2, jedoch ohne dass sich ein Stadium mit dem in allen 3 Kategorien am wenigsten verminderten Medianwert ermitteln lässt.

Bei den Mädchen zeigen sich im präpubertären Stadium stets ähnlich niedrige Medianwerte wie im pubertären, während im Stadium 3 nur sehr geringe Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kindern zu vermerken sind.

3.5.3. Pubertätsstadien und inhalative Glucocorticoide

Zwischen den Pubertätsstadien sind weder Unterschiede bezüglich der Häufigkeitsverteilung der Tagesdosierung noch der ICS-Wirkstoffe feststellbar.

4. Diskussion

4.1. Asthma und Übergewicht

Übergewicht und Adipositas haben weltweit epidemische Ausmaße angenommen und zeigen in zahlreichen Ländern eine weiter steigende Tendenz (Kromeyer-Hausschild et al. 2001). Dieser Trend betrifft sowohl Erwachsene (Kuskowska-Wolk und Bergström 1993, Kuczmarski et al. 1994) als auch Kinder und Jugendliche (Troiano et al. 1995, Freedmann et al. 1997, Kromeyer-Hausschild et al. 1999).

Zur Bestimmung von Übergewicht und Adipositas hat sich die Bestimmung des BMI durchgesetzt, da mit Hilfe von Hautfaltenmessungen und dualer Röntgen-Absorptiometrie (DXA) gezeigt werden konnte, dass der BMI ein akzeptables Maß für die Gesamtkörperfettmasse darstellt (Kromeyer-Hausschild et al. 2001).

Bei den asthmakranken Kindern der vorliegenden Arbeit bestätigt sich der oben genannte Trend, denn es findet sich insgesamt ein leichtes Überwiegen von Kindern mit erhöhtem KG und erhöhtem BMI. In der Gruppe der 8 bis 11jährigen ist dies bei beiden Geschlechtern zu beobachten, in den folgenden Altersklassen jedoch nur bei den Mädchen.

Warum gerade die 8 bis 11jährigen von einer Tendenz zum Übergewicht betroffen sind, konnte nicht geklärt werden. Der höhere BMI bei den über 11jährigen Mädchen ist eventuell durch die geschlechtsspezifischen Veränderungen in der Pubertät zu erklären. Es konnte mittels Hautfaltenmessungen gezeigt werden, dass es bei Jungen in der Pubertät zu einer Zunahme von Magermasse (u.a. Muskulatur) kommt, während dagegen die Fettmasse der Mädchen steigt (Cronk et al. 1983).

Eine weitere mögliche Ursache des Übergewichts ist mangelnde Bewegung. Da in manchen Familien noch die Meinung herrscht, dass asthmakranke Kinder sich schonen und lieber keinen sportlichen Aktivitäten nachgehen sollten, sind diese Kinder besonders gefährdet an Gewicht zuzunehmen. In der vorliegenden Studie ist der Faktor der körperlichen Bewegung allerdings nicht gesondert berücksichtigt worden. Begrüßenswert wären daher Folgestudien, welche die physische Aktivität der Patienten mit Hilfe von Fragebögen erfassen und in die spätere Auswertung einbeziehen könnten, obwohl eine objektive langzeitige Erfassung der körperlichen Aktivität nur schwer zu realisieren ist.

Auch systemische Gaben von Glucocorticoiden könnten zu einer Gewichtszunahme der asthmakranken Patienten beitragen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung für die vorliegende Studie haben die erfassten Kinder keine systemische Medikation mit Steroiden erhalten. Ob

eine solche Therapie in der Vergangenheit durchgeführt worden ist, konnte nicht differenziert erfasst werden. Da die Glucocorticoidwirkung bezüglich des Körpergewichts jedoch nach Absetzen der Medikation schnell wieder abklingt und reversibel ist, sollten systemische Steroidtherapien in der Vergangenheit in diesem Punkt nicht von Bedeutung sein.

Bei den inhalativen Glucocorticoiden treten in der vorliegenden Arbeit bei den Jungen sowohl in der Fluticason- als auch in der Budesonidgruppe und bei den Mädchen, welche Budesonid erhalten haben, keine signifikant verschiedenen Dosierungen in den einzelnen Altersgruppen auf. Nur bei den mit Fluticason behandelten Mädchen ergeben sich signifikante Verteilungsunterschiede, welche jedoch nicht im Einklang mit dem oben genannten Sachverhalt stehen. Die 5 bis 8jährigen Mädchen weisen im Mittel nicht wie erwartet die geringste ICS-Dosierung auf, sondern die 8 bis 11jährigen, welche jedoch im Mittel am stärksten von einem erhöhten BMI betroffen sind. Die 11 bis 14jährigen Mädchen, welche im Mittel mit der höchsten Fluticasondosis therapiert worden, sind zeigen dagegen nur einen moderat erhöhten BMI-Medianwert. Die Ursache dieser diskrepanten Ergebnisse ist vermutlich in der kleinen Fallzahl der Altersgruppen zu sehen, denn in 3 der 4 Gruppen sind nur einstellige Fallzahlen zu finden.

Zusätzlich zu diesen Überlegungen, welche die Erkrankung Asthma bronchiale und die damit verbundenen Lebensumstände der Patienten als Erklärungsversuche für das erhöhte Körpergewicht annehmen, finden sich in der Literatur Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und dem Auftreten von Asthmasymptomen. Dies trifft sowohl auf Studien mit Erwachsenen (Seidell et al. 1986, Young et al. 2001, Jarvis et al. 2002) als auch auf Arbeiten mit Kindern (Huang et al. 1999, Epstein et al. 2000, Figueroa-Munoz et al. 2001) zu. In der von Schachter et al 2001 veröffentlichten Studie, welche 1971 Erwachsene einbezieht, wird eine schwere Adipositas als Risikofaktor für Asthma identifiziert. Hierfür konnte eine statistisch signifikante Odds Ratio von 2,04 ermittelt werden.

In der 2001 von Figueroa-Munoz et al. veröffentlichten Arbeit sind 14908 englische und schottische Kinder analysiert worden. Auch hier findet sich - unabhängig von der ethnischen Herkunft der Kinder - ein Zusammenhang zwischen Übergewicht und Asthma. Interessanterweise sind in dieser großen Studie Mädchen stärker von diesem Zusammenhang betroffen als Jungen. Auch in weiteren Studien (Chen et al. 1999, Huang et al. 1999, Shaheen et al. 1999) finden sich Ergebnisse, welche diese Feststellung untermauern und daher mit den Resultaten der vorliegenden Studie gut korrespondieren.

Ob jedoch tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zwischen Adipositas und Asthma besteht, bleibt für viele Autoren fraglich. Gegner der Theorie führen an, dass Übergewicht zu deut-

licher Kurzatmigkeit, vor allem bei körperlichen Anstrengungen, führt. Das Keuchen und die Kurzatmigkeit würden von manchen dann als Asthmasymptome fehlinterpretiert werden (Chinn und Rona 2001). Diese Überlegungen würden auch die Ergebnisse von Jarvis et al. (2002) erklären, die in ihrer Studie zwar ein erhöhtes Risiko für Asthmasymptome bei Männern und Frauen mit einem BMI von mehr als 30 nachgewiesen haben, jedoch keine Zusammenhänge zwischen BMI und Heuschnupfen, allergischer Rhinitis oder Gesamt-IgE gefunden werden konnten. Auch in der 2001 von Schachter et al. veröffentlichten Studie zeigt sich für schwer adipöse Erwachsene ein hohes Risiko für Asthmasymptome und ein stark erhöhter Gebrauch von Medikamenten, ohne dass eine erhöhte Atopieneigung oder ein hyperreagibles Bronchialsystem nachgewiesen werden konnte.

Es gibt jedoch Überlegungen, trotz der genannten Widersprüche eine Kausalität zwischen Adipositas und Asthma bronchiale herzustellen. Möglicherweise werden die Effekte eines erhöhten BMI durch andere Faktoren als der Induktion einer eosinophilen Entzündungsreaktion der Atemwegsepithelien vermittelt. In der Literatur finden sich Hinweise, dass es sich bei Adipositas um einen proinflammatorischen Zustand handelt (Visser et al. 1999). Tierversuche haben ein erhöhtes Level der proinflammatorischen Zytokine Leptin, IL-6 und IL-1 gezeigt, was zu einer Entzündungsreaktion der Atemwege führen könnte (von Mutius et al. 2001). Darüberhinaus lassen sich bei übergewichtigen Menschen eine erhöhte Anzahl Leukozyten im peripheren Blut nachweisen (von Mutius et al. 2001), was ebenfalls auf gesteigerte entzündliche Prozesse hinweisen könnte.

Letztlich findet sich noch eine weitere Erklärungsmöglichkeit. Da es in den letzten 20 Jahren, sowohl zu einer Zunahme von Asthmaerkrankungen bei Kindern (Burney et al. 1990) und Erwachsenen (Woolcock und Peat 1997) gekommen ist und ebenfalls eine deutlich ansteigende Zahl übergewichtiger Menschen beobachtet werden kann (Colhoum und Prescott-Clarke 1996, Hughes et al. 1997), ist es durchaus denkbar, dass durch diese separaten Entwicklungen die Schnittmenge- nämlich die übergewichtigen Asthmatiker- ebenfalls zugenommen hat, ohne dass der eine Faktor den anderen bedingt. Es würde also nur eine zufällige Koinzidenz vorliegen.

Treten dann erste Symptome von Asthma bronchiale bei übergewichtigen Menschen auf, reagieren diese möglicherweise sensibler auf erste Anzeichen der Erkrankung, da durch das Übergewicht ihre respiratorischen Möglichkeiten ohnehin bereits durch ein verringertes Lungenvolumen (Luce 1980) und verstärkte Atemarbeit (Martinez et al. 1994) eingeschränkt sind. Frühzeitige Arztkonsultationen könnten dann zu einer früheren Diagnosestellung als bei Normalgewichtigen führen.

4.2. Rauchen und dessen Auswirkung auf den Knochen

Obwohl sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den BUA- und SOS-Ergebnissen nikotinbelasteter und nicht nikotinbelasteter Kindern gezeigt haben, finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise für einen negativen Effekt des Rauchens auf die Knochendichte (Pocock et al. 1989, Hollenbach et al. 1993, Kiel et al. 1996, Payne et al. 2000, Rapuri et al. 2000). Die genannten Studien sind mit verschiedenen Messmethoden, allerdings alle ohne Ultraschallanwendung durchgeführt worden und beziehen sich hauptsächlich auf das Achsenskelett. In der Arbeit von Pocock et al. werden zusätzlich Messungen am Unterarm vorgenommen. Interessanterweise sind die Knochendichteminderungen bei Rauchern, welche mit derselben Messmethode an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur festgestellt werden konnten, am Unterarm nicht mehr detektierbar. Auch bei einer 2002 von Yahata et al. publizierten Studie, welche die Knochendichte der Metakarpalknochen bei Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen gemessen hat, konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Die 2001 von Ward und Klesges veröffentlichte Meta-Analyse bestätigt die genannten Ergebnisse. In der Arbeit, in der 86 Studien mit insgesamt 40753 Patienten untersucht worden sind, findet sich bei Rauchern eine signifikante Knochendichteminderung gegenüber Nicht-Rauchern. Diese Defizite sind vor allem an der Hüfte beobachtet worden. Letztlich ist der genaue Wirkmechanismus noch unbekannt, aber es scheint ein dosisabhängiger Effekt vorzuliegen.

Die Tatsachen, dass hauptsächlich das Achsenskelett messbare Knochendichteminderungen bei Rauchern aufweist und ein dosisabhängiger Effekt vorliegt, der vermutlich erst nach einigen Jahren des Nikotinkonsums auftritt, könnten Ursachen dafür sein, dass bei den Kindern der vorliegenden Studie noch keine Messwertunterschiede zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern vorliegen.

In den genannten Studien werden darüber hinaus nur ältere Patienten bzw. in einigen Arbeiten ausschließlich postmenopausale Frauen untersucht, so dass die Ergebnisse kaum mit den Kindern der vorliegenden Studie verglichen werden können. Gerdhem und Obrant stellen in ihrer 2002 veröffentlichten Studie sogar die These auf, dass die gemessenen zentralen Ergebnisse im Bereich der Hüfte und der Lendenwirbelsäule möglicherweise auf in höherem Alter häufig vorkommende degenerative Prozesse zurückzuführen sind.

Desweiteren sind im Zusammenhang mit dem Rauchverhalten nur wenig Arbeiten zu finden, die auf Ultraschallmessmethoden basieren. Eine Ausnahme bildet die 2006 von Meszaros et al. veröffentlichte Arbeit. Hier ist bei Frauen im Alter von 25-72 Jahren mit quantitativem

Ultraschall die Schallgeschwindigkeit und die Schallabschwächung an der linken Ferse gemessen worden. Darüber hinaus ist mit der dualen Röntgen-Absorptiometrie die Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des Hüftkopfes erfasst worden. Obwohl in dieser Kohorte weder bei den prä- noch bei den postmenopausalen Frauen ein signifikanter Knochendichteunterschied zwischen Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen zu beobachten ist, ergibt sich noch ein überraschendes Ergebnis: Bei den postmenopausalen Frauen, welche eine Knochenfraktur erlitten haben, zeigt sich eine signifikant niedrigere Schallgeschwindigkeit als bei der nicht-rauchenden Vergleichsgruppe, obwohl die mit der dualen Röntgen-Absorptiometrie gemessene Knochendichte nicht verschieden gewesen ist.

Auch in der oben erwähnten Arbeit von Gerdhem und Obrant sind an 75jährigen Frauen Messungen mit Ultraschall am Calcaneus und mit DXA am Achsenskelett durchgeführt worden. Hier konnten für beide Messverfahren signifikante Unterschiede zwischen Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen beobachtet werden. Allerdings ist darüber hinaus bei ersteren ein 7 Prozent niedrigeres Gewicht und eine deutlich geringere körperliche Aktivität als bei letzteren festgestellt worden. Werden diese Faktoren in die Auswertung einbezogen, so sind die Knochenmesswerte zwischen Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen nur noch bei den DXA-Daten signifikant verschieden, nicht jedoch beim Ultraschall. Es ist somit nicht klar, ob der quantitative Ultraschall ein ausreichend suffiziente Methode ist, um Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern zu detektieren. Diese könnte ein weiterer Grund für die - in diesem Punkt - mangelnden BUA- und SOS-Unterschiede bei den Kindern der vorliegenden Studie sein.

Abschließend ist anzumerken, dass unklar bleibt, wie viele Kinder der vorliegenden Arbeit bzw. deren Eltern bei der Erfassung des Rauchverhaltens ehrliche Antworten gegeben haben. Die von Boyaci et al. 2006 veröffentlichte Studie „Environmental tobacco smoke exposure in school children: parent report and urine cotinine measures“ zeigt, dass die Angaben der Eltern zur Nikotinbelastung ihrer Kinder nicht zuverlässig sind. Zur Objektivierung der Nikotinbelastung kann stattdessen der Nikotinmetabolit Cotinin herangezogen werden. Dieser im Urin gemessene Parameter korreliert signifikant mit der Anzahl, der von den Eltern gerauchten Zigaretten (Olivieri et al. 2006). Darüber hinaus ist er bei erwachsenen Rauchern zur Vorhersage des Bronchialkarzinomrisikos geeignet (Boffetta et al. 2006).

Es wäre daher sinnvoll in Folgestudien die Nikotinbelastung des Patienten über den Parameter Cotinin zu erfassen.

4.3. Asthma und Körperhöhe

Diese Problematik ist für sich genommen bereits ein größeres Thema, welchem in einer fast unüberschaubar großen Anzahl an Studien Rechnung getragen worden ist. Da diese Thematik nur einen Teilaspekt der vorliegenden Arbeit darstellt, soll darauf nur verkürzt eingegangen werden.

Die Kinder der vorliegenden Studie zeigen insgesamt ein normales Wachstum mit einer leichten Tendenz zu einer erhöhten Körpergröße. Dieser Trend betrifft vor allem die 5 bis 8jährigen Jungen und die 11 bis 14jährigen Mädchen.

In der Literatur finden sich im Gegensatz dazu kaum Studien, in denen Asthmatiker mit einer erhöhten Körpergröße beschrieben werden. Es lassen sich vielmehr einige Studien vorweisen, welche von einer verminderten Körperhöhe der Asthmatiker berichten (Baum et al. 1990 und 2002, Baum und Kosubek 2002). Ursächlich für diesen Sachverhalt sind laut Baum (2002) der Wachstumsfaktor Prostaglandin E₂, der auch in der sofortigen und verzögerten allergischen Reaktion eine wichtige Rolle spielt. Desweiteren würde der Plättchenaktivierungsfaktor (PAF) als stärkster Mediator allergischer Erkrankungen die Prostaglandin-E₂-Synthese in den Osteoblasten beeinflussen.

Ein Großteil der Studien kann keinen Unterschied zwischen der Körperhöhe von Gesunden und Asthmatikern beobachten (Klein et al. 1991, Patel et al. 1997, Silverstein et al. 1997, Kelly et al. 2003).

Es findet sich jedoch eine Arbeit, in welcher eine erhöhte Körpergröße im Zusammenhang mit der Erkrankung an Asthma bronchiale beschrieben wird. Shohat et al. haben in ihrer 1987 veröffentlichten Studie 2252 Jungen und 1158 Mädchen im Alter von 17 Jahren analysiert. Dabei wird beschrieben, dass Patienten mit mildem Asthma größer und schwerer sind als Erwachsene ohne Asthma bronchiale. Es wird jedoch desweiteren bei Patienten mit sehr schwerem Asthma über eine verminderte Körperhöhe und ein vermindertes Körpergewicht berichtet, wobei allerdings kein statistisch signifikantes Niveau erreicht wird.

Auch in einigen weiteren Studien wird dargestellt, dass lediglich bei hochgradigem Asthma bronchiale eine (nicht signifikante) verminderte Körperhöhe verzeichnet werden kann, nicht jedoch bei leichtem oder mittelgradigem Asthma bronchiale (Aderele 1981, Power und Manor 1995, Norjavaara et al. 2001).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im Widerspruch zu diesen Studien. In der Gruppe der 5 bis 8jährigen Jungen, welche am meisten von einer eher erhöhten Körpergröße betroffenen sind, findet sich vielmehr ein (nicht signifikant) höherer Anteil an schwererem Asthma.

Auch in der Gruppe der über 14jährigen Mädchen, die im Mittel zu leicht verminderten Körperhöhen neigen, finden sich eher niedrige Asthmaschweregrade anstatt höhere.

Das Körperhöheverhalten dieser Mädchen geht eher mit den Beobachtungen von Moudiou et al. konform. In der 2003 veröffentlichten Studie wird weder eine Korrelation der Asthmaschwere zur Körperhöhe festgestellt noch kann ein Unterschied zwischen dem Wachstum asthmakranker und gesunder Kinder gefunden werden, mit Ausnahme der 12 bis 15,5jährigen Mädchen. Als Ursache wird eine Verzögerung der pubertären Reife angenommen.

Balfour-Lynn (1987) führt dazu aus, dass Asthma bronchiale mit einem deutlich verzögerten Eintritt der betroffenen Kinder in die Pubertät assoziiert ist. Die dadurch verursachte Verzögerung der Wachstumsrate führt zu dem Eindruck eines Minderwachstums. Wenn jedoch die Pubertät schließlich erreicht wird, kann der Wachstumsrückstand wieder eingeholt werden.

Auch in der Arbeit von Martin et al. (1981) wird zunächst ein vermindertes Wachstum bei den 10jährigen Kindern beobachtet, was dann bei den 14jährigen am stärksten ausgeprägt ist. Im Alter von 21 lässt sich jedoch schließlich eine normale Körperhöhe bei den asthmakranken Patienten verzeichnen, die sich nicht von gesunden unterscheidet.

Ein interessanter Fakt wird auch in der Arbeit von Monteiro-Antonio et al. (2002) beschrieben, die sich mit präpubertären und pubertären Asthmatikern beschäftigt. Hier weisen die präpubertären Kinder, welche im Beobachtungszeitraum von 0,6-1,5 Jahren an einer oder mehr Pneumonien erkrankten, im Mittel eine niedrigere Wachstumsgeschwindigkeit auf als Kinder ohne diese zusätzliche Infektion.

Möglicherweise ist diese Beobachtung ein Faktor für die in einigen Arbeiten formulierte These, dass asthmakranke Kinder aus sozial schlecht situierten Familien eine geringere Körperhöhe als vergleichbare Kinder aus höheren sozialeren Schichten aufweisen (Aderele 1981, McCowan et al. 1998). Ursächlich für diese Beobachtung könnten aber auch sein: ein schlechteres Nahrungsangebot, stärkere Belastung mit asthma-auslösenden Faktoren (Schimmelpilze etc.) und schließlich der eingeschränkte oder fehlerhafte Umgang mit Medikamenten. Wodurch sich zwangsläufig die Frage stellt:

Führen Glucocorticoide zu Wachstumsveränderungen bei asthmakranken Kindern?

Die Vergangenheit hat gezeigt, dass die systemische Gabe von Glucocorticoiden zahlreiche Nebenwirkungen mit sich bringt, unter anderem auch eine Wachstumshemmung (Martin et al. 1981, Balfour-Lynn 1987, Allen (a) 2002). Die daraufhin entwickelten inhalierbaren Steroide sollten ihre Wirkung gezielt nur in der Lunge entfalten und möglichst keine systemischen

Nebenwirkungen aufweisen. Zahlreiche Studien sind seither durchgeführt worden, um die Sicherheit der inhalativen Corticosteroide (ICS) - vor allem bei Kindern - zu testen.

Diese Arbeiten zu vergleichen ist schwierig, da verschiedene Substanzen und verschiedene Applikationssysteme untersucht werden. Desweiteren hängt die Bioverfügbarkeit auch von der individuellen Inhalationstechnik der Patienten ab. Es ist somit nicht verwunderlich, dass in der Literatur viele Studien mit kontroversen Ergebnissen zu finden sind.

Die asthmakranken Kinder der vorliegenden Arbeit, die mit ICS therapiert worden sind, weisen keine Körperhöhenunterschiede gegenüber den Kindern ohne ICS-Medikation auf. Damit gehen diese Ergebnisse mit den Beobachtungen von Silverstein et al. 1997, Kelly et al. 2003 und Arend et al. 2006 konform. Auch Efthimiou und Barnes (1998) zeigen in einem Vergleich von 40 Studien, welche sich mit dem Wachstum asthmakranker Kinder unter Glucocorticoidtherapie beschäftigen, keine oder nur sehr geringe Unterschiede zu nicht steroid-therapierten Kindern. Mortimer et al. haben 2005 in einer Veröffentlichung zahlreiche Studien zwischen 1966 und 2004 analysiert. Sie schreiben, dass in mehreren prospektiven Arbeiten zwar kurzfristige Verminderungen der Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern mit ICS-Therapie aufgetreten seien, jedoch wäre eine normale Körpergröße im Erwachsenenalter erreicht worden.

Eine wachstumshemmende Wirkung inhalativer Glucocorticoide wird häufig für die Hochdosistherapie beschrieben (Neville et al. 1996, McCowan et al. 1998, Monteiro-Antonio et al. 2002). Für den Wirkstoff Beclomethason, der eine deutlich längere Halbwertszeit als die in der vorliegenden Studie verwendeten Substanzen hat, finden sich mehrfach Hinweise auf eine negative Wirkung bezüglich des Längenwachstums (Brand et al. 1999, Rao et al. 1999, Becker et al. 2006). In diesen Arbeiten sind die Beobachtungen der Nebenwirkung ab einer Dosis von 400 µg/d angegeben. Saha et al. (1997) berichten weiterhin, dass die wachstumshemmende Wirkung vor allem im ersten Jahr der Behandlung auftritt.

Für die in der vorliegenden Studie verwendeten Wirkstoffe Budesonid und Fluticason finden sich nur wenige Hinweise auf eine Nebenwirkung bezüglich des Längenwachstums asthmakranker Kinder. Kannisto et al. (2002) beschreiben für beide Substanzen einen dosisabhängigen Effekt. In einer aktuellen Studie (Ferguson et al. 2007) wird die beschriebene Nebenwirkung ebenfalls beiden Wirkstoffen attestiert, jedoch wird hier angegeben, dass Fluticason (100 µg/d) eine geringere negative Wirkung auf das Wachstum aufweist als Budesonid in einer vergleichbaren therapeutischen Dosis (200 µg/d). Inoue et al. haben dagegen in einer 1995 veröffentlichten Arbeit für Budesonid nur eine sehr geringe, nicht signifikante negative Wirkung auf die Wachstumsgeschwindigkeit bei einer Dosis von mehr als 15 µg/kg KG/d

gefunden. Brand et al. (1999) stellen in ihrer Studie zwar negative Wirkungen von Beclomethason, nicht aber von Budesonid (400-800 µg/d) und Fluticason (100-200 µg/d) fest. Auch Acun et al. (2005) haben in einer prospektiven Studie mit 100 Kindern weder für Budesonid (400 µg/d) noch für Fluticason (250 µg/d) eine negative Auswirkung auf die Wachstumsgeschwindigkeit gefunden.

Ungeachtet der kontroversen Ergebnisse der verschiedenen Studien zu diesem Thema ergibt sich die Frage, inwieweit dadurch Aussagen über den langfristigen Effekt der ICS auf das Wachstum der asthmakranken Kinder und schließlich auf die endgültige Körperhöhe im Erwachsenenalter getroffen werden können. Bei den meisten der genannten Arbeiten handelt es sich um Querschnittserhebungen, aus denen nicht ohne weiteres eine prädiktive allgemeingültige Aussage extrahiert werden kann. Pedersen führt an, dass eine mit Knemometrie gemessene Verminderung der Wachstumsrate des Unterschenkels (Agertoft und Pedersen 1997) oder eine Wachstums hemmung unter Corticoidtherapie in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr noch keine Aussagen über das längerfristige Wachstum und die letztendlich erreichte Körperhöhe der Betroffenen zulässt (Pedersen 2002).

Die Aussage von Pedersen wird durch die Ergebnisse einiger Studien (Allen (a) 2002, Leone et al. 2003, Pedersen 2006, Peters 2006) unterstützt, in denen ein Aufholeffekt bei Patienten mit inhalativer Steroidtherapie beschrieben wird. Reid et al. berichtet in einer 1996 veröffentlichten Studie sogar darüber, dass kurz nach dem Therapiebeginn mit Budesonid zwar ein negativer Effekt auf das Wachstum verzeichnet werden konnte, nach einer Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten waren diese Wirkungen jedoch bereits wieder aufgehoben.

4.4. Osteodensitometrie

Bekanntermaßen zeigt sich ein Knochenmasseverlust in einer konventionellen Röntgenaufnahme erst ab einem Verlust von circa 30% (Wüster et al. 1998). Um frühzeitig einen Verlust von Knochenmasse erkennen zu können, ist die Osteodensitometrie eingeführt worden. Hierunter versteht man Verfahren, mit welchen unter Einsatz energiereicher Strahlung der Gehalt an calciumhaltigen Kristallen im Knochen bestimmt werden kann (Kann 2001). Zur Verfügung stehende Methoden sind zum Beispiel die duale Röntgen-Absorptiometrie (DXA), die duale Photonen-Absorptiometrie (DPA) und die quantitative Computertomographie (QCT).

Die DXA-Methode ist die weltweit am meisten verbreitete Methode zur Osteodensitometrie und Goldstandard nach WHO-Definition zur Knochendichtebestimmung Erwachsener (Reiners 1991, Glüer 1992, Kanis 1994, Wüster et al. 1998, He et al. 2000, Kann 2001). Mit ihr kann an Wirbelsäule, Schenkelhals, Ganzkörper, Radius oder Calcaneus zweidimensional gemessen werden. Bei diesem Messverfahren wird ein Integralwert zwischen kortikalem und spongiösem Knochen gemessen und keine physikalische Dichte (Wüster et al. 1998). Eine weitere Einschränkung dieser Messmethode besteht darin, dass das gesamte kalzifizierte Gewebe im Messgebiet erfasst wird und somit Strukturen in der Umgebung der zu untersuchenden Knochen (Osteophyten, kalzifizierte Gefäße, extraossäre Kalzifikationen) zu falsch hohen Messwerten führen (Gowin und Felsenberg 1996). Auch Impressionsfrakturen stellen in diesem Zusammenhang ein Problem dar, denn komprimierte Wirbelkörper erscheinen dichter und können eine falsch hohe Knochendichte vortäuschen. Ein weiterer Nachteil der DXA ist die Belastung des Patienten mit Röntgenstrahlung.

Die quantitative Computertomographie (QCT) ist im Gegensatz zur DXA ein dreidimensionales Messverfahren, mit welchem eine physikalische Dichte ermittelt werden kann. Wie Kann ausführt, handelt es sich hierbei nicht um eine Masse pro Volumen eines Materials, sondern um die Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Volumen Materie (Kann 2001). Der Vorteil dieses Verfahren liegt in der hohen Präzision, außerdem ist - im Gegensatz zur DXA - die selektive Messung von Spongiosa und Kortikalis möglich (Felsenberg 1992). Das Verfahren kann an der Wirbelsäule, dem Unterarm, dem Schenkelhals oder der Tibia durchgeführt werden. Die Nachteile dieser Methode sind unter anderem die Artefaktbildung durch degenerative Veränderungen, die hohe Strahlenbelastung und Fettfehler.

Zum Schutz der Patienten werden jedoch - vor allem bei der Diagnostik in der Pädiatrie - stets Messmethoden ohne Strahlenbelastung gesucht. Aus diesem Grund sind ultraschallbasierte

Verfahren entwickelt worden, welche am Calcaneus, der Tibia oder den Phalangen zum Einsatz gebracht werden können. Da hier keine subjektiv zu interpretierenden Bildinformationen, sondern quantitative Messergebnisse gewonnen werden, spricht man von quantitativem Ultraschall (QUS). Mit dieser Methode können die Parameter Schallabschwächung (BUA=broadband ultrasound attenuation), gemessen in dB/MHz, und die Schallgeschwindigkeit (SOS=speed of sound), gemessen in m/sec, ermittelt werden.

Die quantitative Ultraschalluntersuchung ist eine preiswerte Methode mit Messgeräten, die leicht transportiert werden können und bei den Patienten auf eine gute Akzeptanz stoßen. Darüberhinaus stehen zur Qualitätssicherung und Prüfung der Messgeräte von einigen Herstellern entsprechende Phantome zur Verfügung. Eine schlechte Reproduzierbarkeit der Messergebnisse ist nur bei Systemen gefunden worden, bei denen eine direkte Ankopplung an die Haut besteht (Herd et al. 1993). Geräte, bei welchen die Ankopplung über ein Wasserbad oder - wie in der vorliegenden Arbeit verwendet - mittels eines Ultraschallgels erfolgt, weisen eine hohe Vergleichspräzision der Messwerte auf. Dies ist sowohl für Messungen in vitro (Glüer et al. 1993, Kann et al. 1993) als auch in vivo (Roux et al. 1996, Njeh et al. (a) 2001) gezeigt worden.

Die Frage, ob dieses ultraschallbasierte Verfahren den etablierten röntgenologischen Mess-techniken ebenbürtig sein kann, ist seit seiner Einführung (Langton et al. 1984) Inhalt zahlreicher Studien. Untersuchungen am trabekulären Knochen haben in vitro eine hohe Korrelation zwischen der Schallgeschwindigkeit und der mittels DXA bzw. QCT gemessenen Knochendichte ergeben (Imamoto et al. 1996 und 1998, Jenson et al. 2006). Für die Schallabsorption findet sich hingegen in den beiden Studien von Imamoto keine gute Korrelation zu den mit DXA oder QCT ermittelten Knochendichtewerten. In der Arbeit von Jenson und in einer Studie von McKelvie (McKelvie et al. 1989) wird allerdings eine ähnlich gute Korrelation wie die der Schallgeschwindigkeit zur Knochendichte ermittelt. In der Arbeit von McKelvie und in einer weiteren Arbeit von McCloskey (McCloskey et al. 1990) zeigt sich desweiteren für die BUA eine enge Korrelation zur physikalischen Dichte des Calcaneus ($r=0,85$), auch wenn diese nicht ganz so hoch ist, wie die Korrelation zwischen der mittels QCT ermittelten Knochendichte und der physikalischen Dichte ($r=0,92$). McCloskey beschreibt weiterhin eine hohe Übereinstimmung der BUA-Messresultate in vitro und in vivo anhand von 3 Amputaten. Bestätigend für diese Aussage sind Studien, in denen die Messergebnisse ultraschallgestützter und auf Röntgenstrahlung basierender Verfahren am Calcaneus postmenopausaler Frauen verglichen worden sind. Hier zeigen sich hohe Korrelationen zwischen der BUA und der mittels dualer (Vahlensieck et al. 1993, Roux et al. 1996, Louis et

al. 2000, Njeh et al. (a) 2001) bzw. Einzel-Röntgen-Absorptiometrie (Waud et al. 1992) ermittelten Knochendichtewerten. Für die Schallgeschwindigkeit ergeben sich jedoch nur in der Veröffentlichung von Waud ebenso gute Korrelationswerte. In den Arbeiten von Louis und Njeh zeigt sich dagegen keine hohe Übereinstimmung für SOS- und DXA-Werte am Calcaneus.

Es stellt sich hier die Frage, wie ausschlaggebend die Ergebnisse am Fersenbein für die Einschätzung der Knochendichte am restlichen Körper und somit letztlich des Frakturrisikos sind. Der Calcaneus, welcher auch in der vorliegenden Arbeit als Messort gewählt worden ist, weil er für auf Ultraschall basierende Messgeräte gut zugänglich und die Überlagerung durch Weichteilgewebe gering ist, besteht zu mehr als 90% aus trabekulärem Knochen und weist somit eine hohe metabolische Aktivität auf (Wünsche et al. 2000). Er ist folglich besser als kortikaler Knochen zur Erkennung von krankhaften Knochenveränderungen geeignet (Mundy 1995, Kann 2001). Außerdem ist das Fersenbein ein gewichtstragender Bestandteil des Skeletts und obwohl es selbst nur selten von Frakturen betroffen ist, zeigt sich ein enger Zusammenhang zur Gesamtfrakturrate (Wasnich et al. 1987, Cummings et al. 1993, Mundy 1995).

Für die mit röntgenstrahlungsbasierten Messverfahren ermittelte Knochendichte konnte bereits gezeigt werden, dass sie ein guter Vorhersagewert für Frakturen ist (Cann et al. 1985, Pacifici et al. 1990, Cummings et al. 1993, Melton et al. 1993). Bei einer verminderten Knochendichte um eine Standardabweichung steigt das Frakturrisiko um den Faktor 1,5 (gemessen mit dualer Photonenabsorptiometrie, Melton et al. 1993) bis 2,6 (gemessen mit DXA, Cummings et al. 1993).

Für die Ultraschallparameter ergeben sich zum Teil gute (Funke et al. 1995, Roux et al. 1996), häufig jedoch nur milde, aber signifikante Korrelationen zur mittels DXA gemessenen Knochendichte am Achsenskelett (Vahlensieck et al. 1993, Njeh et al. 2000). Ungeachtet dieser Tatsache wird in vielen Studien (retrospektiv, Querschnitt und prospektiv) beobachtet, dass mit Hilfe von quantitativem Ultraschall genauso gut wie mit DXA signifikant verminderte Werte bei Patienten mit Hüft- oder Wirbelsäulenfrakturen (Glüer et al. 1996, Roux et al. 1996, Bauer et al. 1997, He et al. 2000, Njeh et al. 2000, Gerdhem et al. 2002, Frediani et al. 2006) bzw. mit Osteoporose (Baran et al. 1988, Heaney 1989, Funke et al. 1995) gegenüber Kontrollgruppen ermittelt werden können. Die meisten dieser Veröffentlichungen haben postmenopausale Frauen untersucht, es liegen jedoch für BUA-Messungen am Calcaneus auch konsistente Ergebnisse über peri- und frühmenopausale Frauen (Stewart et al. 1996) als auch für Ermüdungsfrakturen bei jungen Armeeerkrutinnen vor (Kimmel et al. 1996), bei

denen eine gute Frakturvorhersagekraft gefunden worden ist. Cheng et al. (a) konnten 1999 sogar zeigen, dass bei Frauen mit einer für Osteoporose positiven Familienanamnese signifikant niedrigere BUA-Werte gemessen worden sind als bei Frauen ohne diese familiäre Belastung. Mulleman et al. konnten 2002 schließlich auch für Männer mit Osteoporose signifikant verminderte BUA- und SOS-Werte belegen. Die meisten Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass quantitativer Ultraschall gut zur Osteoporosediagnostik und Vorhersage des Frakturrisikos geeignet ist. Die Sensitivität und Spezifität wird mit circa 80-85% angegeben (Funke et al. 1995, Goldstein und Nachtigall 1998)

In der großen prospektiven EPIDOS-Studie sind 5662 Frauen, die älter als 75 Jahre gewesen sind, über 2 Jahre beobachtet worden. Hier ist das relative Risiko für hüftgelenksnahe Femurfrakturen pro Reduktion um eine Standardabweichung für BUA-Messungen am Calcaneus auf 2,0, für SOS-Werte auf 1,7 gestiegen. In anderen Arbeiten wird das relative Risiko in Höhe von 1,5 bis 2,0 zum Teil bestätigt (Glüer et al. 1996 und 1999) und zum Teil mit noch höheren Zahlen belegt (2,0 Bauer et al. 1997 bzw. 2,7 bis 3,2 He et al. 2000).

Wie kann es also sein, dass trotz einer häufig nur moderaten Übereinstimmung der Ultraschallmessdaten mit den Werten der etablierten Osteodensitometrieverfahren trotzdem eine so gute Frakturvorhersage getroffen werden kann?

Mit den auf Röntgenstrahlung basierenden Methoden kann nur die Knochendichte, bzw. die Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Volumen Materie gemessen werden. Die Knochendichte ist jedoch nur ein Bestandteil der Knochenstärke, welche für die Bruchfestigkeit verantwortlich ist, denn wenn allein die höchste Dichte für die günstigste Bruchstabilität verantwortlich wäre, dann wären unsere Knochen massiv und die Röhrenknochen und trabekulären Strukturen hätten sich in der Evolution nicht durchgesetzt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass deutliche Anstiege der Knochenmineralsalzdichte, wie sie durch eine Fluoridmedikation induziert werden können, nicht mit einer Verminderung der Frakturinzidenz einhergehen müssen (Riggs et al. 1990). Die Lösung dieses Konflikts findet sich in den Gesetzen der technischen Mechanik in Form des sogenannten Elastizitätsmoduls (E-Modul), welcher die mechanische Qualität eines Materials beschreibt. Diese physikalische Konstante gibt die Deformierbarkeit eines Materials als Verhältnis der einwirkenden Kraft zur resultierenden Deformierung an (Kann 2001). Der Knochen verhält sich hierbei plastoelastisch. Nach einer weitgehend elastischen Phase der Deformierung kommt es zu einer plastischen, d.h. irreversiblen Deformierung, danach zur Fraktur. Der E-Modul charakterisiert die Deformierbarkeit in der elastischen Phase und ist ein Maß für die Frakturstabilität (Kann et al. 1993). Der E-Modul ist jedoch eine Materialkonstante, Knochen dagegen ist ein Gewebe mit einer speziellen Archi-

tektur und daher anisotrop, so dass der E-Modul nur mit Einschränkungen auf den Knochen übertragen werden kann. Kann führt dazu aus, dass der E-Modul (E) für ein isotropes Material aus der Schallgeschwindigkeit (U) und der physikalischen Dichte (p) aus der Formel $E=U^2 \cdot p$ errechnet werden kann (Kann et al. 1993). Für das anisotrope Material Knochen führt er eine Konstante K ein, welche mechanische Eigenschaften und die räumliche Ausrichtung der Knochenstrukturen beinhaltet, so dass die Formel $U^4 = E \cdot K$ entsteht (Kann et al. 1993). Dies zeigt, dass die Schallgeschwindigkeit direkt mit dem E-Modul und der Knochenstruktur verbunden ist und mit ihr eine Aussage zur Knochenqualität unabhängig von der Knochendichte getroffen werden kann.

Viele Veröffentlichungen stützen diese These. In mehreren Studien (Ashman et al. 1987, Rho et al. 1993, De Terlizzi et al. 2000) ist ein Zusammenhang zwischen Schallgeschwindigkeit und E-Modul gefunden worden. Andere Veröffentlichungen konnten zeigen, dass die Schallgeschwindigkeit die anisotrope Knochenstruktur widerspiegelt (Glüer et al. 1994, Hans et al. 1999, Njeh et al. (b) 2001).

Auch für die Schallabschwächung wird vermutet, dass mit ihr eine Aussage über die Knochenstruktur gemacht werden kann (Glüer et al. 1993 und 1994, Kann et al. 1996, Roux et al. 1996, Njeh et al. (b) 2001) und dass Positionierungsveränderungen in der Achse zu deutlich veränderten Messwerten führen (Glüer et al. 1993, Evans et al. 1995).

Die Möglichkeit mit Hilfe des quantitativen Ultraschalls auch Aussagen über die Knochenstruktur und Elastizität treffen zu können, ermöglicht die Beurteilung der Materialqualität des Knochens. Karlsson et al. konnten 2001 zeigen, dass ältere Frauen mit der gleichen Knochendichte des Schenkelhalses (DXA-Messung) wie jüngere Frauen trotzdem verminderte BUA- und signifikant verminderte SOS-Werte aufweisen. Auch Kann hat bei gesunden Personen im Alter von Anfang 20 und Mitte 50 bei paarweise identischen Knochendichtemesswerten (SPA) am Unterarm mittels Schallgeschwindigkeit mit zunehmendem Alter eine Verschlechterung der Materialqualität beobachtet (Kann 2001). Er postuliert, dass dies die Ursache für die erhöhte Häufigkeit osteoporotischer Frakturen im höheren Lebensalter bei identischer Knochendichte zu Jugendlichen sein könnte.

Darüberhinaus konnten Uitterlinden et al. 1998 eine Assoziation zwischen dem Kollagen-I α 1-SP1-Polymorphismus und der Frakturwahrscheinlichkeit beobachten, die sich nur partiell durch entsprechende Unterschiede in der Knochendichte erklären lässt. Kann et al. haben in einer 2002 veröffentlichten weiterführenden Studie auch eine Assoziation des Kollagen-I α 1-SP1-Polymorphismus zur Schallgeschwindigkeit im trabekulären Knochen zeigen können. Die Veränderung der Schallabschwächung bei Erkrankungen mit Mutation des Kollagen-

Gens hat Cheng et al. (b) 1999 untersucht. Er hat bei Frauen mit Ehlers-Danlos-Syndrom Typ III signifikant verminderte BUA-Werte gegenüber der Kontrollgruppe gefunden. Diese Erkenntnisse können eine weitere Erklärungsmöglichkeit sein, warum trotz nur partiell überlappender Aussage der Knochendichtemessung mit energiereicher Strahlung und der Bestimmung der Schallgeschwindigkeit im Knochen beide Verfahren unabhängig voneinander die Vorhersage des Frakturrisikos erlauben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich röntgenbasierte Osteodensitometrie gut zur Wiedergabe der Knochenmineralsalzdichte eignet, jedoch nur in geringem Maß die strukturellen Einflüsse auf die Knochenfestigkeit reflektiert. Quantitativer Ultraschall gibt darüber hinaus Aufschluss über die Knochenstruktur und die Materialqualität des Knochens und ist somit gut zur Frakturvorhersage geeignet.

Für die röntgenbasierten Verfahren existieren für Erwachsene WHO-Richtlinien zur Einteilung von T-Scores in osteopenische und osteoporotische Messwerte bei Messungen an der Lendenwirbelsäule (LWS), am Schenkelhals und Unterarm (The WHO Study Group 1994). Hier werden Patienten mit einem T-Score zwischen -1 und -2,5 als osteopenisch, Patienten mit einem niedrigeren T-Score als -2,5 als osteoporotisch eingestuft. Verschiedene Veröffentlichungen (welche alle mit dem in dieser Studie verwendeten Gerät SAHARA® durchgeführt worden sind) haben nun gezeigt, dass diese Leitlinien nicht in dieser Form auf den quantitativen Ultraschall übertragen werden können (Goldstein et al. 1998, Frost et al. 2000, www.hologic.com/cc/faqsahara.htm). In den beiden letztgenannten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass der Betrag des T-Scores beim altersabhängigen Rückgang der Knochenparameter bei den ultraschallbasierten Messungen deutlich niedriger ist als bei den röntgenbasierten Messungen. Goldstein et al. veranschaulichen dazu, dass 82% der Patienten mit einem durch DXA ermittelten T-Score von unter -2,5 nur einen QUS-T-Score von kleiner -1 gehabt haben. Er hat daher eine Einteilung entwickelt, bei der Patienten mit einem T-Score von 0 bis -1 als osteopenisch gelten und bei einem T-Score von unter -1 als osteoporotisch. Die Sensitivität zur Identifizierung von Patienten, welche nach DXA-Kriterien als osteoporotisch gelten würden, wird mit 82% angegeben. Bei Frost et al. wird die Schwelle zur Osteoporose für BUA-Werte auf einen T-Score von -1,55 und für die SOS auf -1,72 festgelegt.

Zur Abschätzung des Frakturrisikos wird allerdings der Z-Score verwendet, bei dem im Gegensatz zum T-Score die Messwerte mit gleichaltrigen Probanden verglichen werden (www.hologic.com/cc/faqsahara.htm). Das relative Risiko einer Fraktur wird laut dieser Ver-

öffentlichung mit Hilfe des Z-Scores der mittels SAHARA® an der Ferse gemessenen Werte berechnet und entspricht $2^{(-Z)}$. Abbildung 34 veranschaulicht diesen Zusammenhang.

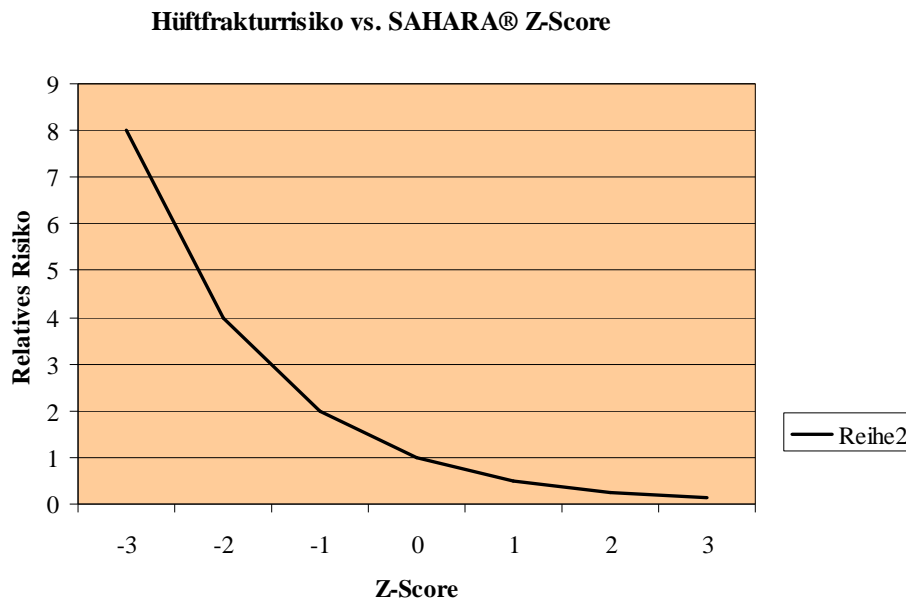


Abb. 34: relatives Risiko für Hüftfrakturen verglichen mit Personen gleichen Alters, Geschlecht und ethnischer Herkunft, als Funktion des SAHARA® Z-Scores (www.hologic.com/cc/faqsahara.htm)

4.4.1. Grenzen der Methode

Messungen am Calcaneus können leicht verfälscht werden. Kleine Änderungen in der Positionierung der Transducer können zu großen Veränderungen der Messresultate führen (Langton et al. 1990). In den meisten Messgeräten kann der Ort der Messung nicht genau kontrolliert werden. Dies könnte einen Teil der intra- und interindividuellen Messschwankungen erklären. Eine Lösung könnten neuere bildgebende QUS-Messgeräte sein, welche das Ultraschallbild zur anatomisch korrekten Platzierung und zur Wahl der Regions of Interest (ROIs) verwenden.

Durch die Abhängigkeit der QUS-Messwerte von der trabekulären Knochenstruktur ergeben sich für eine Messung entlang der Hauptachse des Knochens deutlich höhere Messwerte als für Messungen senkrecht zu dieser Achse (Glüer et al. 1994). Eine korrekte Positionierung des Fußes (vor allem im Wasserbad) ist daher eine Hauptkomponente für eine gute Messpräzision (Evans et al. 1995, Funke et al. 1995). Darüberhinaus ist über einen Einfluss der Wassertemperatur und kleinster Luftblasen im Wasserbad auf die BUA-Werte berichtet worden (Funke et al. 1995).

Vor allem die Schallabschwächung weist aufgrund der heterogenen akustischen Eigenschaften des Calcaneus eine große Streuung der Messwerte auf. Da die Schallabschwächung durch Energieabsorption und Streuung beeinflusst wird, sind Messungen an einer komplexen Struktur, wie dem trabekulären Netzwerk, welches zudem noch von einer irregulären Kortikalisschicht und von Weichteilgewebe umgeben ist, schwierig (Glüer et al. 1993). Darüberhinaus ist die BUA von der Dicke der untersuchten Probe abhängig (Imamoto et al. 1996, Kann 2001), bekannt ist jedoch häufig nur der Abstand der Transducer, nicht bekannt ist dagegen die Dicke der Knochenprobe. Sinnvoll wäre es daher in Zukunft die Schallabschwächung um die Dicke des gemessenen Knochens, die allerdings klinisch schwer zu ermitteln ist, zu korrelieren.

Auch bei der Schallgeschwindigkeit wird nicht die echte mittlere Knochendichte bestimmt, sondern die mittlere Schallgeschwindigkeit durch Knochen und das im Strahlweg liegende Weichteilgewebe und Kopplungsmedium (Glüer et al. 1999).

In den letzten Jahren ist die Anzahl der angebotenen QUS-Messgeräte gestiegen, es gibt jedoch noch keine internationale Standardisierung der Geräte bzw. der entsprechenden Phantome, so dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert ist. Darüberhinaus konnte zwar, wie oben beschrieben, eine gute Frakturvorhersage beobachtet werden, die Einsatzmöglichkeit und Verlässlichkeit von QUS-Messungen zur Verlaufsbeobachtung ist allerdings noch nicht hinreichend geklärt.

4.4.2. QUS in der Pädiatrie

Die Mehrzahl der oben angeführten Studien hat als Gegenstand die Untersuchung postmenopausaler Frauen. Es stellt sich daher die Frage inwieweit die gewonnenen Erkenntnisse auf Kinder übertragen werden können.

Die prinzipiellen Probleme der Messdurchführung sind sicher dieselben wie bei Erwachsenen. Für kleine Kinder könnte es darüber hinaus schwierig sein, den Fuß für den Zeitraum der Messung in einer bestimmten Position zu halten. Da, wie oben beschrieben, aber die exakte Positionierung wichtig für die Messgenauigkeit ist, bietet sich bei Kindern die Messung mit einem Gerät an, bei welchem Ultraschallgel zur Ankopplung verwendet wird, wie z.B. das in der vorliegenden Arbeit verwendete Gerät SAHARA®. Trotzdem könnte das Problem der exakten Fußpositionierung und deren Reproduzierbarkeit bei Kindern vor allem bei Verlaufskontrollen größere Schwierigkeiten aufwerfen, so dass in Zukunft bei Kindern die oben er-

wähnte Variante des Scannens und des Festlegens von ROIs vor der eigentlichen Messung erfolgen sollte. Dieses Verfahren konnte in der vorliegenden Arbeit noch nicht angewendet werden, so dass dies möglicherweise besonders bei kleinen Kindern eine Quelle von Messungenauigkeiten sein könnte, denn Van den Bergh et al. (2000) haben beschrieben, dass vor allem bei den 6 bis 8jährigen Kindern häufig eine manuelle Nachkorrektur der automatisch festgelegten ROIs erfolgen musste.

Das zweite Problem bei der Interpretation von Knochenmessergebnissen bei Kindern ist das Wachstum. Van Rijn et al. führen in einer Veröffentlichung von 2003 aus, dass Knochenveränderungen durch Wachstum bereits bei DXA-Messungen an der Wirbelsäulen zu Problemen führt, denn durch einen Volumenanstieg der Wirbelkörper werden – selbst bei gleichbleibender Knochendichte – aufgrund des zweidimensionalen Ansatzes der DXA höhere Werte in diesem Gebiet gemessen. Außerdem kommt es im Rahmen des Erwachsenwerdens auch zu Verschiebungen des Verhältnisses von kortikalem und trabekulärem Knochen, was ebenfalls zu einer Verfälschung von Messergebnissen führen kann (Wünsche et al. 2000).

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Schallabschwächung bei beiden Geschlechtern eine Zunahme der BUA-Werte mit steigendem Alter beobachtet werden, was sich mit den Studien von Mughal et al. (1997), Van den Bergh et al. (2000) und Wünsche et al. (2000) deckt.

Für die Schallgeschwindigkeit konnte keine solche Korrelation zum Alter gefunden werden. Dies ist in anderen Studien (Wünsche et al. 2000) ebenfalls so belegt worden. In der Arbeit von Van den Bergh (2000) zeigt sich eine zur vorliegenden Studie betragsgleiche, sehr geringe, aber in diesem Fall statistisch signifikante Korrelation der SOS zum Lebensalter ($r^2=0,06$) bei Mädchen, nicht aber bei Jungen.

Analog zu den Ergebnissen von Mughal et al. (1997) und Wünsche et al. (2000) haben sich in der vorliegenden Arbeit desweiteren gute Korrelationen der BUA zur Körperhöhe und zum Körpergewicht gezeigt. Die SOS hat dagegen keinen engen Zusammenhang zu diesen Parametern aufgewiesen.

Ein möglicher Erklärungsversuch könnte folgender sein: Die Schallabschwächung weist, wie oben gezeigt, einen engen Zusammenhang zur Dicke des Knochens und zur Dicke der Trabekel selbst auf (Hans et al. 1995). Wenn also mit zunehmendem Alter auch die Körpergröße und damit auch die Fußlänge und letztlich auch die Größe des Calcaneus ansteigt, dann steigen auch die BUA-Werte. Für eine exaktere Einschätzung der BUA-Werte unabhängig von der Fersendicke sollte in zukünftigen Studien eine entsprechende Korrektur für die

Fersendicke erfolgen, welche mittels des SAHARA®-Gerätes sowohl in der Studie von Wünsche et al. (2000) als auch in der vorliegenden Arbeit nicht vorgenommen worden ist.

Die Schallgeschwindigkeit ist sowohl von der Knochendichte als auch der Knochenqualität abhängig. Kröger et al. konnten 1992 zeigen, dass keine Änderungen der volumetrischen Knochendichte mit steigendem Alter vorkommen. Theoretisch dürfte sich desweiteren im Verlauf der Jugend die Elastizität des Knochens bei gesunden Knochen ebenfalls nicht ändern, so dass auch die SOS-Werte nicht signifikant ansteigen.

Eine Abhängigkeit der Schallgeschwindigkeit zur Knochendicke ist allerdings, wenn auch geringer als bei der BUA, gegeben. Dies könnte den in manchen Studien gezeigten Anstieg der SOS mit zunehmendem Lebensalter erklären, vor allem wenn ein Gerät mit Wasserbad verwendet worden ist, wie z.B. bei Jaworski et al. 1995.

Für das Körpergewicht konnte gezeigt werden, dass ein höheres Gewicht zu einer mit DXA ermittelten höheren Knochendichte am Achsenskelett (Njeh et al. 2000) bzw. bei Ganzkörpermessungen (Rico et al. 1999) führt. Hier werden aufgrund der einwirkenden Last vor allem die entsprechenden Trabekel verstärkt, was die gute Korrelation von Körpergewicht zur von der Trabekeldicke abhängigen (Hans et al. 1995) BUA erklärt. Dies ist eine mögliche Erklärung der in der vorliegenden Arbeit und bei Erwachsenenstudien (Cheng et al. (a) 1999, Njeh et al. 2000) gefundenen Korrelation von Körpergewicht und Schallabschwächung.

Die Elastizität des Knochens dürfte sich allerdings nicht mit zunehmendem Körpergewicht ändern, was den mangelnden Zusammenhang zwischen Gewicht und Schallgeschwindigkeit erklären könnte. In einer Studie an stark übergewichtigen ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) erwachsenen Frauen konnten Rico et al. 1999 sogar eine enge negative Korrelation zwischen Körpergewicht und SOS beobachten. Sie schließen daraus, dass die Schallgeschwindigkeit möglicherweise durch dicke Schichten von Weichteilgewebe beeinflusst werden könnte.

In der vorliegenden Studie ist ein sehr niedriger, aber negativer Korrelationskoeffizient zwischen SOS und Körpergewicht gefunden worden, es hat bei den Kindern der Studie aber auch nur eine leichte Tendenz zum Übergewicht gegeben.

4.4.3. Ultraschall und Knochenstoffwechselstörungen bei Kindern

Wie oben bereits beschrieben, haben Studien an Erwachsenen bereits gezeigt, dass quantitativer Ultraschall gut zur Frakturvorhersage geeignet ist und eine Minderung der Knochenqualität, z.B. bei renaler Osteopathie aufzeigen kann (Kann et al. 1995).

Jaworski et al. konnten 1995 analog dazu bei Messungen am Calcaneus signifikant niedrigere BUA- und SOS-Werte bei osteopenischen Kindern (DXA-Messung) gegenüber gleichaltrigen gesunden Kindern nachweisen. Desweiteren zeigt eine Studie an 67 Kindern und Jugendlichen mit cerebralem Krampfleiden (Jekovec-Vrhovsek et al. 2005) signifikant verminderte QUS-Parameter bei Kindern mit Frakturen gegenüber Kindern ohne Frakturen. Da Antikonvulsiva einen Risikofaktor für die Ausbildung einer Osteoporose im Kindesalter darstellen (Van Rijn et al. 2003), sind auch diesbezüglich Patientengruppen verglichen worden. Hier konnten erwartungsgemäß bei Kindern mit Antikonvulsiva signifikant verminderte QUS-Werte gegenüber Kindern ohne diese Medikation gemessen werden.

Auch systemisch verabreichte Glucocorticoide gelten laut Van Rijn (Van Rijn et al. 2003) als Risikofaktor für die Ausbildung einer Osteoporose im Kindesalter. Diese steroid-induzierte Osteoporose betrifft vorwiegend den stoffwechselaktiven trabekulären Knochen und weniger die Kortikalis (Adinoff und Hollister 1983, Kaiser und Kley 1997). Sie zeichnet sich durch eine Verdünnung der Knochentrabekel aus, ohne dass die grundlegende Knochenstruktur zerstört wird (Boyd). Somit sollte sie gut mittels quantitativem Ultraschall am Calcaneus feststellbar sein. Bisher gibt es nur eine begrenzte Anzahl von Studien zu dieser Fragestellung. Drozdowska konnte 2004 zeigen, dass bei männlichen asthmakranken Erwachsenen mit oralen Glucocorticoiden mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von $9,3 \pm 4,5$ mg (als Prednisolonäquivalent) signifikant verminderte BUA- und SOS-Werte gegenüber der gesunden Kontrollgruppe ermittelt werden konnten.

Nach allem was zum Verfahren der quantitativen Ultraschallmessung am Calcaneus bisher bekannt ist, scheint es sich um eine vielversprechende Methode zur Knochenanalyse zu handeln, die aufgrund der Abstinenz von Röntgenstrahlen gerade für Kinder ideal geeignet ist. Die vorliegende Studie hat daher mittels der Methode quantitativer Ultraschallmessungen die Fragestellung untersucht, ob es bei asthmakranken Kindern unter ICS-Medikation zu Veränderungen der Parameter BUA und SOS kommt.

4.5. Glucocorticoide und deren Auswirkungen auf den Knochen

Aufgrund ihrer hervorragenden Wirkungen bei chronisch entzündlichen Erkrankungen mit Senkung der Morbidität und Mortalität (Goldstein et al. 1999) werden Glucocorticoide sehr häufig bei vielen Erkrankungen eingesetzt. Wie bereits im Kapitel Asthma und Körperhöhe erwähnt, können oral verabreichte Glucocorticoide jedoch zu zahlreichen Nebenwirkungen führen (steroid-induzierter Diabetes, Katarakt, Infektanfälligkeit, Wundheilungsstörungen, Hautatrophien, Neigung zu Magenulcera, Hypertonie, Wachstumshemmung). Darüberhinaus konnte in zahlreichen Studien an Erwachsenen mit verschiedensten chronisch entzündlichen Grunderkrankungen (rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus erythematodes, Polymyalgia rheumatica, COPD, Asthma) gezeigt werden, dass oral verabreichte Glucocorticoide zu einer verminderten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko führen (Dykman et al. 1985, Frauman 1996, Goldstein et al. 1999, Lespessailles et al. 2000, Walsh et al. 2001). Dieser Effekt ist in allen genannten Studien dosisabhängig. Goldstein et al. fanden darüberhinaus auch eine Korrelation zur Dauer der Corticoideinnahme.

4.5.1. Ursachen einer steroid-induzierten Osteoporose durch Glucocorticoide

Glucocorticoide wirken in vielfältiger Weise auf den Knochen ein. Durch eine Verminderung der Zellreplikation und Zelldifferenzierung sowie der Steigerung der Apoptoserate reifer Osteoblasten führen Glucocorticoide zu einer verminderten Anzahl von Osteoblasten (Canalis und Delany 2002). Sie supprimieren darüber hinaus auch die Aktivität der Osteoblasten und wirken dadurch negativ auf den Knochenaufbau (Boyd 1994, Hanania et al. (a) 1995). Diese Supprimierung der Osteoblasten erfolgt unter anderem über eine Erniedrigung des Insulin-like-Growth-Factors I (IGF I), welcher sonst die Osteoblasten stimuliert (Kaiser und Kley 1997). Als Folge der Osteoblastenhemmung kommt es zu einem messbaren Abfall des von ihnen gebildeten Stoffwechselproduktes Osteocalcin (Boyd 1994, Kaiser und Kley 1997).

Gleichzeitig stimulieren Glucocorticoide die Osteoklastogenese über die Expression des RANK-Liganden und der verminderten Expression von Osteoprotegerin (Canalis und Delany 2002). Sie fördern desweiteren die Aktivität der Osteoklasten, was den Knochenabbau steigert (Eastell 1995, Hanania et al. (a) 1995). Durch das Überwiegen des Knochenabbaus gegenüber dem Knochenaufbau kommt es zur Abnahme von Knochensubstanz und schließlich zur Osteoporose (Ward 1993), einhergehend mit einem erhöhten Frakturrisiko (Canalis und

Delany 2002). Im Unterschied zur senilen Osteoporose werden hier die Trabekel jedoch nur verdünnt statt zerstört (Boyd 1994).

Darüberhinaus gibt es noch mehrere indirekte Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Corticoide beeinflussen die Calciumaufnahme aus dem Darm und die Calciumrückresorption aus dem Urin negativ, was zu einer Hypocalcämie und einem sekundären Hyperparathyreoidismus führen kann (Ward 1993, Boyd 1994, Hanania et al. (a) 1995). Ein erhöhtes Parathormon führt wiederum zu einer Aktivierung der Osteoklasten, was zu einem vermehrten Knochenabbau mit Anhebung des Serumcalciums und einem erhöhten Desoxypyridinolin im Urin führt (Kaiser und Kley 1997).

4.5.2. Inhalative Glucocorticoide

Um die unerwünschten Corticoidwirkungen zu begrenzen ohne auf deren Nutzen verzichten zu müssen, sind Medikamente zur topischen Applikation entwickelt worden, die mit einer erhöhten Lipidlöslichkeit und Wirksamkeit sowie einer hohen Abbaurate die höchste Glucocorticoidkonzentration am gewünschten Ort gewährleisten sollen, ohne dass systemische (Neben-) Wirkungen in Kauf genommen werden müssen.

Woolcock konnte zeigen, dass die inhalativen Corticoide eine deutlich bessere Wirkung auf die bronchiale Hyperreagibilität haben als orales Prednisolon (Woolcock 1989). Die ersten zur inhalativen Therapie eingesetzten Steroide waren jedoch wasserlöslich und wurden sowohl über Mund, Rachen und Bronchialschleimhaut, als auch - der verschluckte Anteil - über den Magen-Darm-Trakt resorbiert, so dass diese Applikation zunächst gegenüber der oralen Gabe keine wesentlichen Vorteile brachte (Kaiser und Kley 1997). Mit der Entwicklung moderner Topika hat sich die Situation jedoch grundlegend verändert. Mit diesen Präparaten kann eine wirksame Langzeittherapie bzw. Exazerbationsprophylaxe risikoarm durchgeführt werden (Kaiser und Kley 1997). Inhalierbare Corticosteroide (ICS) senken sowohl die Mortalität als auch die Morbidität (Dahl 2006, Dyer et al. 2006) und werden daher bereits seit vielen Jahren bei Kindern und Erwachsenen erfolgreich bei der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen eingesetzt. Sie sind heutzutage ein grundlegender Bestandteil der Asthmabehandlung geworden. Sowohl in den deutschen als auch in den amerikanischen Leitlinien für asthmakranke Kinder wird die regelmäßige Gabe von ICS ab dem Asthmaschweregrad 2 als First-line-Therapie empfohlen (www.asthma.versorgungsleitlinien.de, www.ginasthma.org) Die systemische Gabe von Glucocorticoiden wird nur noch im Stadium 4 empfohlen.

Aufgrund der Empfehlungen zur First-line-Therapie werden ICS heutzutage immer mehr Patienten immer häufiger und über längere Zeiträume verschrieben (Hanania et al. (a) 1995). Erkenntnisse über mögliche Nebenwirkungen sowie deren Prophylaxe, Diagnostik und Therapie sind daher essentiell.

Typische Nebenwirkungen einer Medikation mit inhalativen Glucocorticoiden sind eine Dysphonie und eine oropharyngeale Candidose (Hanania et al. (a) 1995, Tattersfield et al. 2004), welche jedoch nicht zu einer erhöhten Morbidität führen und gut behandelbar sind. Durch die Benutzung eines Spacers und das Auswaschen des Mundes nach dem Inhalieren lässt sich das Risiko für das Auftreten dieser Nebenwirkungen reduzieren.

Obwohl die topische Anwendung von Glucocorticoiden auf der Haut zur Atrophie derselben führen kann, ist in licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen gezeigt worden, dass der Langzeitgebrauch von inhalativen Corticoiden zu keinerlei Veränderungen des bronchialen Epithel- oder Bindegewebes führt (Lundgren 1977, Thiringer et al. 1975, Lundgren et al. 1988).

Neben diesen Untersuchungen zu lokalen Nebenwirkungen ist seit einigen Jahren von verschiedenen Autoren der Verdacht geäußert worden, dass inhalierbare Corticoide auch systemische Nebenwirkungen haben könnten. Trotz der Weiterentwicklung inhalierbarer Glucocorticoide gelangt bei allen zur Zeit auf dem Markt befindlichen Wirkstoffen ein kleiner Teil der Dosis über die Lungen ins Blut (Tattersfield et al. 2004). Darüber hinaus wird stets ein kleiner Anteil des Inhalierten verschluckt und kann so über den Magen-Darm-Trakt ins Blut gelangen (Tattersfield et al. 2004).

Es sind daher verschiedenste Studien durchgeführt worden, bei denen bei Erwachsenen mit einer ICS-Hochdosistherapie z. B. Einflüsse auf den adrenergen Regelkreis (Ebeling et al. 1998), auf die Haut (Mak et al. 1992, Capewell et al. 1990) und auf die Anzahl hämatologischer Zellen (Blaiss et al. 1982, Evans et al. 1993) beschrieben worden sind, wobei die letztere Beobachtung vermutlich keine klinischen Auswirkungen zur Folge hat (Hanania et al. (a) 1995). Mehrere Arbeiten befassen sich mit dem Einfluss inhalierbarer Corticoide auf das Wachstum asthmakranker Kinder. Dieser Gesichtspunkt ist bereits ausführlich im Kapitel Asthma und Körperhöhe diskutiert worden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt möglicher Nebenwirkungen von ICS ist die Beeinflussung der Knochendichte bzw. des Knochenstoffwechsels. Hierzu existieren eine Vielzahl von Studien, welche jedoch nur schwer zu vergleichen sind, denn sie unterscheiden sich z.T. grundlegend im Studiendesign (retrospektiv, Querschnittsstudien, prospektiv), in der Auswahl der Patienten (Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen), der Art der Messung (verschiedenste Knochen-

marker, unterschiedliche Knochendichtemessmethoden an unterschiedlichen Körperregionen) und in der Dosis und Auswahl der Medikamente.

Einig sind sich die Autoren der Arbeiten nur darin, dass wenn Nebenwirkungen von ICS beobachtet werden, diese deutlich geringer sind als bei oralen Steroiden (Ward 1993, Boyd 1994, Woodcock 1998, Lipworth 1999, Gel'tser und Kochetkova 2002).

Ein Großteil der Arbeiten, welche die Knochendichte bei Erwachsenen mit obstruktiven Atemwegserkrankungen mittels DXA oder QCT untersucht hat, kommt zu dem Schluss, dass inhalierbare Glucocorticoide keinen Einfluss auf die Knochendichte haben (Wolff et al. 1991, Boulet et al. 1994, Nagasaka et al. 1994, Tug et al. 2001, Baranova et al. 2003, Sosa et al. 2006). Hierzu zählen einige prospektive Studien mit Beobachtungszeiträumen von mindestens 1 Jahr (Herrala et al. 1994, Hughes et al. 1999, Johannes et al. 2005) bis zu 2 (Li et al. 1999, Tattersfield et al. 2001) bzw. 3 Jahren (Johnell et al. 2002). Auch eine Meta-Analyse von Halpern et al. 2004 kommt zu dem Ergebnis, dass ICS bei einer Einnahme von mindestens 1 Jahr keine signifikanten Nebenwirkungen auf die Knochendichte haben. Dazu muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass diese Arbeit durch die Firma Astra-Zeneca unterstützt worden ist. Es existiert aber darüberhinaus eine Meta-Analyse von der Cochrane Collaboration (Jones et al. 2002), in welcher nur randomisierte, placebokontrollierte Studien eingeschlossen worden sind. Hier konnte kein Einfluss von ICS auf Knochenmarker, Knochendichte und Frakturrate bei Erwachsenen mit Asthma oder COPD gefunden werden.

Eine weitere Meta-Analyse (Sharma et al. 2003) zeigt eine leicht verminderte Knochendichte unter einer ICS-Therapie, die jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Es finden sich jedoch auch Studien, welche bei Erwachsenen mit inhalativer Corticoidtherapie eine signifikante Verminderung der Knochendichte beobachtet haben. LaRoche et al. (1997) berichten über einen 65jährigen Mann, der über 7 Jahre ohne ärztliche Rücksprache Beclomethason in sehr hohen Tagesdosen von 2500 bis 3750µg pro Tag inhaliert und daraufhin eine Osteoporose entwickelt hat. Auch in anderen Arbeiten, bei denen von einer Minderung der Knochendichte oder Erhöhung des Frakturrisikos berichtet wird, betreffen diese Effekte vor allem Patienten mit einer Hochdosistherapie (Hanania et al. (b) 1995, Bonala et al. 2000, de Vries et al. 2005).

In einigen Studien werden auch bei mittleren ICS-Dosen Knochendichteminderungen gemessen (Sivri und Coplu 2001, Langhammer et al. 2004). Bei Packe et al. (1996) haben Patienten mit einer medianen Tagesdosis von 800µg Budesonid bzw. 1000µg Beclomethason eine signifikant verminderte Knochendichte gegenüber Asthmatikern ohne vorhergehende Steroidtherapie aufgewiesen. Es ist jedoch bekannt gewesen, dass die Patienten in der

Vergangenheit auch systemische Applikationen von Glucocorticoiden erhalten haben, so dass zweifelhaft ist, ob tatsächlich die ICS-Therapie für die Knochendichteveränderungen ursächlich ist oder vielmehr die systemische Gabe.

Die zwischenzeitliche systemische Corticoidgabe bei Exacerbationen ist ein Faktor, der in vielen Studien nicht oder nur ungenügend berücksichtigt worden ist. Die Interpretation der Ergebnisse ist hierdurch deutlich erschwert, da gezeigt werden konnte, dass mehrere kurzzeitige systemische Applikationen von Glucocorticoiden eine Knochendichteminderung verursachen können (Matsumoto et al. 2001, Ishizuka et al. 2002). In einer großen Studie von Hubbard et al. (2002) sind über 16000 Patienten mit Hüftfrakturen mit einer über 29000 Patienten umfassenden Kontrollgruppe verglichen worden. Es findet sich dabei bezüglich der Hüftfrakturen eine gering erhöhte Odds Ratio von 1,26 für Patienten, welche ICS einnehmen. Nach der Korrektur für zwischenzeitliche systemische Corticoidapplikationen ist die Odds Ratio auf 1,19 gesunken. Damit ergibt sich nur noch ein minimales Risiko für Hüftfrakturen bei Patienten mit einer ICS-Einnahme.

Verwirrend in der Analyse der verschiedenen Studien ist auch, dass in einer Arbeit z. T. gegensätzliche Ergebnisse für verschiedene Messorte am Achsenskelett gefunden werden, obwohl die Messorte eng beieinander liegen. Hanania et al. haben 1995 eine signifikante, dosisabhängige Minderung des Z-Scores am Schenkelhals unter ICS-Medikation nachgewiesen, jedoch konnte dieser Effekt an der Lendenwirbelsäule und am Wardschen Dreieck nicht beobachtet werden. Ähnlich verhält es sich in einer Studie von Israel (Israel et al. 2001). Hier finden sich signifikant verminderte Knochendichtewerte am Trochanter, nicht jedoch am Schenkelhals und der Wirbelsäule, obwohl letztere laut Studienlage am meisten von einer steroid-induzierten Osteoporose betroffen ist (Natsui et al. 2006).

Fraglich ist desweiteren, ob die Erkrankung Asthma bronchiale an sich bereits einen Einfluss auf die Knochendichte hat. Baranova et al. haben in einer 2003 veröffentlichten Studie bei asthmakranken Erwachsenen, die nie Glucocorticoide erhalten haben, eine hohe Inzidenz osteopenischer Knochendichtewerte gefunden, welche mit steigendem Asthmaschweregrad zunahm. In anderen Arbeiten ist dagegen kein Unterschied zwischen Asthmatikern und Gesunden bezüglich der Knochendichte zu eruieren (Luengo et al. 1997).

Für die Auswirkungen von ICS auf den Knochen bei Erwachsenen mit Asthma sind 2 Studien gefunden worden, welche Messungen am Calcaneus mit quantitativem Ultraschall vorgenommen haben. Hierbei ist das Ergebnis einer Studie, dass, übereinstimmend mit den Ergebnissen der zusätzlich durchgeführten DXA-Messungen, keine signifikanten Unterschiede

zwischen den Parametern von Patienten mit und ohne ICS-Therapie messbar gewesen sind (Sosa et al. 2006). In der anderen Arbeit sind 26 Frauen mit und ohne inhalative Corticoidtherapie untersucht und mit 19 Gesunden weiblichen Probanden verglichen worden (Kos-Kudla und Pluskiewicz 1997). Es zeigten sich bereits bei den Patientinnen ohne ICS-Medikation moderat erniedrigte QUS-Parameter. Patientinnen mit einer ICS-Therapie haben schließlich signifikant verminderte QUS-Werte gegenüber der Kontrollgruppe aufgewiesen. Abgesehen davon, dass diese Arbeit schon aufgrund ihrer sehr niedrigen Patientenzahl angreifbar ist, drängt sich auch hier die Frage nach der Exposition zwischenzeitlicher systemischer Corticoidgaben auf.

4.5.3. Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern

Viele der hier zitierten Studien an Erwachsenen sind an älteren Menschen durchgeführt worden, welche aufgrund ihres erhöhten Alters und bei Frauen vor allem aufgrund ihres postmenopausalen Defizits an Östrogenen besonders osteoporosegefährdet sind. Es stellt sich daher die Frage, inwieweit sich Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder übertragen lassen.

Im Kindes- und Jugendalter wird die Knochensubstanz aufgebaut um im jungen Erwachsenenalter den höchsten Wert, die sogenannte „peak bone mass“ zu erreichen. Nach diesem Punkt kommt es zu einem langsamen, aber kontinuierlichen Abbau der Knochenmasse im gesamten verbleibenden Erwachsenenalter. Es wäre daher möglich, dass negative Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel in besonderer Weise beschleunigend auf den Abbauprozess einwirken, während im Kindesalter der Knochenaufbau lediglich etwas gebremst wird. Andererseits könnte gerade der Aufbau der Knochensubstanz bei Kindern durch negative Einflüsse empfindlich gestört werden. Die Tatsache, dass bisher mehr bei Erwachsenen als bei Kindern eine Knochendichteminderung unter einer ICS-Therapie beschrieben worden ist, scheint jedoch für die erste Theorie zu sprechen. Allerdings muss die geringere Anzahl dieser Studien bei Kindern insgesamt und die niedrigere Dosierung im Kindesalter berücksichtigt werden.

Es gibt jedoch noch weitere Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Kinder Budesonid sehr viel schneller metabolisieren als Erwachsene (Pedersen et al. 1987). Somit wäre das Risiko für systemische Nebenwirkungen einer ICS-Therapie aus einem weiteren Grund geringer als bei Erwachsenen.

4.5.4. Inhalative Glucocorticoide bei Kindern

Es existiert eine Vielzahl von Studien, welche den Einfluss inhalativer Glucocorticoide auf die Knochendichte asthmakranker Kinder mittels DXA oder QCT untersucht haben. In fast allen Arbeiten können keine negativen Effekte beobachtet werden. Das trifft sowohl auf Querschnittsstudien (Konig et al. 1993, Kinberg et al. 1994, Hopp et al. (b) 1995, Martinati et al. 1996, Chen et al. 2001, Bahceciler et al. 2002) als auch auf prospektive Studien mit Verlaufszeiträumen von 6 (Baraldi et al. 1994, Baxter-Jones und Helms 2000) bzw. 7 Monaten (Martinati et al. 1998) bis zu 16 (Hopp et al. (a) 1995) bzw. 20 Monaten (Gregson et al. 1998) zu. Einschränkend muss gesagt werden, dass in den genannten Studien häufig nur eine recht kleine Anzahl an Kindern untersucht worden war. Es gibt aber auch einen Review-Artikel (Efthimiou und Barnes 1998), in welchem 14 Studien mit insgesamt 373 Kindern analysiert worden sind. Hierbei konnten keine Auswirkungen von ICS auf die Knochendichte festgestellt werden. Auch eine aktuellere Arbeit (Pedersen 2006), in der 4 randomisierte placebokontrollierte Studien mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr verglichen worden sind, kommt zu dem gleichen Ergebnis.

Von den Arbeiten, welche Veränderungen der Knochendichte bei asthmakranken Kindern mit Verfahren untersuchen, die auf Röntgenstrahlung beruhen, haben bisher nur sehr wenige Studien eine signifikante Knochendichteminderung bei Kindern mit einer ICS-Therapie gefunden. Jones et. al. berichten beispielsweise von Veränderungen der Knochendichte vor allem ab Dosen von 400µg pro Tag und mehr (Jones et al. 2000).

Es bleibt also festzuhalten, dass bei Erwachsenen ein gemischtes Bild an Studien existiert, worin Pro- und Kontraargumente für Auswirkungen von inhalativen Glucocorticoiden auf den Knochenstoffwechsel enthalten sind. Bei Kindern ist bisher lediglich eine begrenzte Anzahl von Studien mit häufig nur sehr kleinen Fallzahlen erschienen. Das könnte daran liegen, dass bis vor einigen Jahren nur röntgenstrahlungsbasierte Verfahren zur Einschätzung der Knochendichte zur Verfügung standen. Mit Messungen von quantitativem Ultraschall eröffnen sich hier neue Möglichkeiten, die bereits in mehreren Studien an Erwachsenen genutzt worden sind, jedoch gibt es bisher, trotz des Vorteils der mangelnden Strahlungsbelastung, wiederum kaum Studien an Kindern.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Ermittlung der quantitativen Ultraschallparameter BUA und SOS am Calcaneus asthmakranker Kinder und der anschließende Vergleich mit den Ergebnissen gesunder Kinder gewesen. Das Ergebnis zeigt, dass eine Tendenz zu verminderten Werten – vor allem der Schallgeschwindigkeit - bei Kindern mit einer ICS-Medikation besteht, auch wenn nicht immer ein signifikantes Niveau erreicht

worden ist. Vergleichbare Studien mit demselben Konzept existieren (nach Kenntnis der Autorin) nicht.

Lediglich eine 2005 veröffentlichte Arbeit (Gotia et al. 2005) untersucht die gleiche Fragestellung, jedoch sind hier die Messungen am distalen Radius vorgenommen worden. In dieser Studie zeigt sich eine signifikante Korrelation osteopenischer QUS-Werte mit der Dauer der ICS-Therapie. Eine solche Korrelation konnte in der vorliegenden Querschnittsstudie nicht gefunden werden, jedoch sind die Einnahmezeiträume bei den Kindern der vorliegenden Arbeit mit einer mittleren Behandlungsdauer von $2,3 \pm 1,7$ Jahren für die Jungen bzw. $1,5 \pm 1,4$ Jahren für die Mädchen gegebenenfalls zu kurz gewesen.

4.5.5. Einfluss des Wirkstoffes inhalativer Glucocorticoide

Entscheidend für die Verursachung systemischer Wirkungen ist der Anteil der inhalierten Glucocorticoiddosis, der ins Blut übergeht. Dies kann, wie bereits erwähnt, über die Lungen und (der verschluckte Anteil) über den Magen-Darm-Trakt geschehen. Hanania et al. zeigen in einer Veröffentlichung, dass ältere Wirkstoffe wie Triamcinolon und Beclomethason ein höheres Potential besitzen systemische Nebenwirkungen zu verursachen als neuere Wirkstoffe wie Budesonid (Hanania et al. (a) 1995). Dieser Wirkstoff wird von den genannten drei Medikamenten durch seinen effektiven First-pass-Mechanismus in der Leber am schnellsten aus dem Blut entfernt. Hanania et al. führen weiter aus, dass Beclomethason hingegen in der Lunge zu einem aktiveren Metaboliten verstoffwechselt wird, welcher dann nur langsam aus dem Blut entfernt werden kann (Hanania et al. (a) 1995). Damit ist das Potential für systemische Nebenwirkungen bei Beclomethason höher als bei Budesonid.

Der ebenfalls neuere Wirkstoff Fluticason wird als doppelt so wirksam wie Budesonid beschrieben (Bartkowiak-Emeryk et al. 2004), was dazu führt, dass eine deutlich geringere Dosierung benötigt wird. Die orale Bioverfügbarkeit von Fluticason kann vernachlässigt werden, da dieser Wirkstoff durch den First-pass-Mechanismus sehr rasch zu 99% inaktiviert wird (Tattersfield et al. 2004).

Trotz dieser guten Voraussetzungen der Medikamente Budesonid und Fluticason quasi keine systemischen Nebenwirkungen über die Aufnahme im Magen-Darm-Trakt verursachen zu können, muss ein Teil der Dosis über die Lungen ins Blut gelangen, denn es sind auch für diese modernen Wirkstoffe systemische Nebenwirkungen beschrieben worden, bis hin zum Auslösen adrenerger Krisen bei Hochdosistherapien von Erwachsenen und Kindern (Todd et al. 2002).

Die Kinder der vorliegenden Arbeit, welche mit ICS behandelt worden sind, haben entweder Budesonid oder Fluticason inhaliert. Der Anteil der Budesonidgruppe ist für eine relevante statistische Auswertung jedoch zu klein, so dass in diesem Fall kein aussagekräftiger Vergleich der Wirkstoffe möglich ist.

4.5.6. Einfluss des Asthmaschweregrades

Einige Autoren vertreten die Meinung, dass die Erkrankung Asthma bronchiale für sich bereits einen negativen Einfluss auf die Knochendichte haben könnte, andere bestreiten diese Theorie. Ein wissenschaftlicher Nachweis für diese These konnte bisher nicht erbracht werden.

Wenn man davon ausgeht, dass es einen Einfluss dieser Erkrankung auf die Knochendichte gibt, dann wäre es logisch, dass mit zunehmendem Asthmaschweregrad das Ausmaß der Knochendichteminderung zunimmt. In der vorliegenden Studie konnte kein solcher Zusammenhang gefunden werden. Dies deckt sich mit den, allerdings an Erwachsenen gewonnenen, Ergebnissen von Luengo und Mitarbeitern (Luengo et al. 1997).

In einer anderen, ebenfalls an Erwachsenen durchgeführten Arbeit (Baranova et al. 2003), konnte dagegen eine erhöhte Rate osteopenischer Knochendichtewerte bei Patienten mit Asthma bronchiale nachgewiesen werden, welche nie Glucocorticoide erhalten haben. Diese Rate ist erwartungsgemäß mit dem ASG angestiegen.

Obwohl in der vorliegenden Studie kein entsprechender Anstieg gefunden werden konnte, fällt jedoch bei der Schallgeschwindigkeit auf, dass auch bei Kindern ohne ICS-Therapie eine dezente Neigung zu osteopenischen Werten existiert. Die Medianwerte weisen alle ein negatives Vorzeichen auf, so dass hier durchaus ein Einfluss der Grunderkrankung Asthma bronchiale vermutet werden könnte. Dieses Ergebnis findet sich wiederum jedoch nicht bei der Schallabschwächung.

Dieser Diskussionspunkt wird also weiter offen bleiben. Es ist auch nicht abzusehen, dass diese Thematik in absehbarer Zeit geklärt wird, da es heutzutage kaum asthmakranke Patienten in den spezialisierten Studienzentren gibt, welche noch nicht mit Steroiden behandelt worden sind. Bei neu diagnostiziertem, höhergradigem Asthma bronchiale dürfte es aus ethischer Sicht darüber hinaus schwierig sein, den Patienten diese antiinflammatorische Schutztherapie vorzuenthalten.

Der Knochenstoffwechsel wird durch viele verschiedene Faktoren beeinflusst von denen vermutlich noch nicht einmal alle bekannt sind. Das komplizierte Zusammenspiel dieser

Faktoren macht eine Vorhersage über die Ausprägung der Knochendichte sehr schwierig. Beispielsweise wäre zu erwarten, dass Balletttänzer durch ihre hohe körperliche Aktivität eine eher erhöhte Knochendichte haben. Foldes et al. haben in ihrer Studie an 27 Ballettstudenten und 27 Kontrollen jedoch signifikant verminderte SOS-Werte bei Messungen an der Tibia gefunden und führen dies auf ein vermindertes Körpergewicht, eine mangelhafte Ernährung und gonadale Dysfunktionen zurück (Foldes et al. 1997). Die Möglichkeiten der Einflussnahme sind also vielfältig.

Agertoft und Pedersen führen dazu aus, dass Patienten mit einem höheren ASG so von einer ICS-Therapie profitieren, dass es manchmal sogar zu einem Anstieg der Knochendichte kommen kann (Agertoft und Pedersen 1998). Sie begründen dies damit, dass die bessere Einstellung der Grundkrankheit zu einer vermehrten körperlichen Aktivität und einer besseren Nahrungsaufnahme führt. Wenn man von einem Einfluss der Grunderkrankung Asthma bronchiale ausgeht, wäre durch eine Milderung der chronischen Inflammation durch Glucocorticoide auch eine Verbesserung der Knochendichte möglich.

Auch in der vorliegenden Studie konnte bei den BUA-Daten ein Anstieg der BUA-SDS-Werte mit zunehmender Fluticasondosis und damit indirekt mit steigendem Asthmaschweregrad beobachtet werden, was die genannten Überlegungen stützen würde. Es fällt jedoch auf, dass die Schallabschwächungswerte in der niedrigsten Dosisgruppe bei Jungen und Mädchen stark zur Osteopenie tendieren.

Eine Erklärung hierfür könnten die Beobachtungen von Tattersfield et al. sein, welche eine erhöhte Absorptionsrate für Fluticason (nicht jedoch für Budesonid) bei gesunden Personen gegenüber Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma bronchiale festgestellt haben (Tattersfield et al. 2004). Unabhängig vom Inhalertyp konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung das Medikament Fluticason ein eher zentrales Verteilungsmuster in der Lunge aufweist. Zusammen mit der, aufgrund der hohen Lipophilie, verlängerten Verweildauer in der Lunge kann so bei Patienten mit Asthma bronchiale mehr Fluticason durch die mukoziliäre Clearance aus dem Bronchialsystem entfernt werden als bei Gesunden. Tattersfield et al. kommen somit zu der Schlussfolgerung, dass bei gesunden Personen und bei Patienten mit geringem ASG mehr Fluticason absorbiert wird als bei Personen mit einem höheren ASG und damit das Potential für systemische Nebenwirkungen stark erhöht ist. Da dieser Sachverhalt nicht auf das Medikament Budesonid zutrifft, ist zu überlegen, Patienten mit einem niedrigen ASG diesen Wirkstoff in der Verschreibung vorzuziehen.

4.5.7. Schwellendosis und Behandlungsdauer

Eine systemische Corticoidgabe führt zu einer verminderten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko, vor allem in der Hochdosistherapie (Ebeling et al. 1998). Es existiert jedoch bei oralen Glucocorticoiden keine Schwellendosis (Kaiser und Kley 1997). Auch bei Studien mit kleinen Dosen oraler Glucocorticoide sind verminderte Knochendichtewerte und erhöhte Frakturraten nachweisbar gewesen (van Staa et al. 2000, Vestergaard et al. 2003).

Bei inhalativen Glucocorticoiden sind, wie bereits beschrieben, vor allem bei der Hochdosistherapie Hinweise für das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen gefunden worden, jedoch schwanken die Dosisangaben unterhalb welcher keine der unerwünschten Wirkungen auftreten sollen. Zu vermuten ist daher, dass auch bei den ICS keine Schwellendosis eruiert werden kann und dass das Risiko für systemische Nebenwirkungen mit zunehmender Dosis steigt.

In einigen Studien an Kindern und Erwachsenen ist unabhängig von der Dosis eine Korrelation zwischen der Behandlungsdauer mit ICS und einer Verminderung der Knochendichte (Boot et al. 1997, Wong et al. 2000, Sivri und Coplu 2001) bzw. den QUS-Parametern (Gotia et al. 2005) gefunden worden. Tattersfield et al. haben daher die Theorie entwickelt, dass die Auswirkungen einer ICS-Therapie auf den Knochen vermutlich durch die kumulative Lebenszeit-Dosis bestimmt wird (Tattersfield et al. 2004). Dies könnte eine weitere mögliche Erklärung dafür sein, dass bei Erwachsenen häufiger negative Effekte der ICS-Therapie auf den Knochen beschrieben worden sind, denn diese weisen sicher eine höhere kumulative Lebenszeit-Dosis auf als Kinder. Da die Behandlungsdauer der Kinder der vorliegenden Studie mit $2,3 \pm 1,7$ Jahren für die Jungen bzw. $1,5 \pm 1,4$ Jahren für die Mädchen relativ kurz gewesen ist und damit die kumulative Lebenszeit-Dosis ebenfalls recht niedrig ausfällt, könnte hierin eine weitere Ursache für das nicht Erreichen einer statistischen Signifikanz liegen.

Desweiteren ist die vorliegende Arbeit als Querschnittsstudie konzipiert worden. Damit konnten Wirkstoffwechsel und Dosisänderungen in der Vergangenheit in der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Somit ist eine Überprüfung der genannten Hypothese im Rahmen dieser Dissertationsarbeit nicht möglich gewesen. Es sollten daher weitere longitudinale Studien zur Validierung der Theorie von Tattersfield et al. durchgeführt werden, denn die meisten der bisher erhobenen Studien beobachten die Patienten nur über einen Zeitraum von 1 bis maximal 2 Jahren. Dieser Zeitraum ist möglicherweise für die Beurteilung von Langzeitwirkungen zu kurz.

4.6. Limitationen der Studie

Die steroid-induzierte Osteoporose betrifft, wie bereits erwähnt, vorwiegend den stoffwechselaktiven trabekulären Knochen und weniger die Kortikalis (Adinoff und Hollister 1983, Kaiser und Kley 1997). Sie zeichnet sich durch eine Verdünnung der Knochentrabekel aus, ohne dass die grundlegende Knochenstruktur zerstört wird (Boyd 1994).

Somit sollte sie gut mittels quantitativem Ultraschall am Calcaneus feststellbar sein.

Allerdings finden sich in verschiedenen Studien Hinweise dafür, dass hier die Wirbelsäule am meisten von den Veränderungen betroffen ist und sich in den peripheren Skelettanteilen nur in einem geringeren Maße Knochenstrukturänderungen zeigen. Dies führt zu Einschränkungen der Detektierbarkeit der steroid-induzierten Osteoporose mittels QUS, da dieses Verfahren nur an peripheren Skelettanteilen durchgeführt werden kann. Von den möglichen Messorten erscheint der Calcaneus als gewichtstragender, hauptsächlich trabekulärer Knochen als am besten für diese Messungen geeignet. Es werden derzeit viele weitere Studien zur Aussagekraft von Ultraschallmessungen an anderen Körperstellen, wie den Phalangen, der Tibia oder der Patella durchgeführt, jedoch bleibt auch diesen gemeinsam, dass lediglich das periphere Achsenskelett und nicht die Wirbelsäule gemessen werden kann.

Trotz dieses Sachverhaltes konnten in einer Studie (Gotia et al. 2005) mittels QUS am distalen Radius osteopenische Werte festgestellt werden, die signifikant mit der Dauer der ICS-Therapie korrelierten. In der vorliegenden Studie sind häufig grenzwertige Signifikanzniveaus aufgetreten. Gegebenenfalls hätte eine höhere Anzahl an Kindern zu einem eindeutigeren Ergebnis geführt. Obwohl die Patientenzahl von 184 an Asthma bronchiale erkrankten Kindern recht hoch ist, wird die Fallzahl in den zur Auswertung gebildeten Gruppen oft sehr klein, so dass eine statistische Aufarbeitung der Daten schwierig wird und die gewonnen Aussagen nur eingeschränkt Gültigkeit besitzen.

Bei den gewonnen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sind die Tendenzen zu osteopenischen Werten meist nur bei der Schallgeschwindigkeit, nicht aber bei der Schallabschwächung zu beobachten. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich die in Relation zu den Messwerten deutlich größere Standardabweichung der Schallabschwächung. Deshalb können mit der BUA hauptsächlich massive Veränderungen der Knochensubstanz detektiert werden, leichte Veränderungen hingegen sind aufgrund der großen Standardabweichungen schlecht abzugrenzen.

In der Studie ist der Anteil der Mädchen deutlich geringer als der der Jungen. Außerdem haben die Mädchen in einer statistisch signifikanten verminderten Anzahl inhalative Glucocorticoide erhalten.

Die vorliegende Arbeit ist eine Querschnittsstudie. Zur Auswertung sind die täglichen Dosierungen zum Zeitpunkt der Erfassung herangezogen worden. Dosismodifikationen oder Wirkstoffwechsel in der Vergangenheit konnten nicht berücksichtigt werden. Dies könnte in einem gewissen Maß zur Verfälschung der Ergebnisse geführt haben. Sinnvoll wäre die Durchführung einer longitudinalen Studie mit der genauen Erfassung der jeweiligen Wirkstoffdosierungen in den entsprechenden Zeitabschnitten. Darüber hinaus sollte die zusätzliche Gabe von nasalen Corticoiden und zwischenzeitliche systemische Applikationen von Glucocorticoiden miterfasst werden, was in der vorliegenden Arbeit nur begrenzt möglich war.

Die Kinder der vorliegenden Studie sind in der Vergangenheit bezüglich der Inhalationstechnik geschult worden. Sehr schwierig zu überprüfen ist jedoch, ob diese Techniken eingehalten und Verhaltensweisen wie das Auswaschen des Mundes nach jedem Inhalieren regelmäßig durchgeführt werden. Bei falschen Ausführungen ist das Risiko für eine Aufnahme der Glucocorticoide über den Magen-Darm-Trakt und damit das Risiko für systemische Nebenwirkungen erhöht. Durch einen erhöhten Prozentsatz an Kindern, welche sich nicht an die Anweisungen aus den Schulungen halten oder die richtige Inhalationstechnik noch nicht beherrschen, da sie noch zu jung dafür sind, könnte ein falsch positives Ergebnis aufgrund der erhöhten systemischen Verfügbarkeit von Glucocorticoiden ermittelt werden.

Auf der anderen Seite ist bei Kindern, vor allem bei Jugendlichen in der Pubertät, die Compliance manchmal deutlich eingeschränkt, was falsch negative Ergebnisse zur Folge haben könnte. Leider sind diese beiden Punkte nur schwer überprüfbar und als Fehlerquelle kaum vermeidbar. Agertoft und Pedersen hatten vor, in ihrer Studie die Compliance mit Hilfe von Turbohalern zu überprüfen, die elektronisch die abgegebenen Sprühstöße zählen und speichern können (Agertoft und Pedersen 1998). Dies scheiterte zwar an der technischen Umsetzung, jedoch ist vorstellbar, dass in Zukunft solche Modelle entwickelt werden könnten. Anderenfalls kann man nur versuchen indirekt über die Häufigkeiten der Rezeptierungen auf die Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme zu schließen. In der vorliegenden Querschnittsstudie sind beide Ansätze jedoch nicht zu verwirklichen gewesen.

Körperliche Aktivität ist einer der Hauptstimulatoren osteoblastischer Aktivität (Boyd 1994) und daher ein wichtiger Faktor für die Knochendichte. In der vorliegenden Studie ist jedoch das Ausmaß der körperlichen Aktivität der Kinder nicht erfasst worden, wodurch mögliche Einflüsse auf die Messergebnisse nicht eruierbar sind. Es ist z.B. denkbar, dass Kinder mit einem hohen Asthmaschweregrad in ihrer körperlichen Belastbarkeit deutlich eingeschränkt

sind und daher zunächst eine verminderte Knochendichte aufweisen. Unter einer ICS-Therapie kommt es durch die Reduktion der Asthmasymptome zu einer besseren körperlichen Belastbarkeit, so dass die osteoblastische Aktivität gesteigert und die Knochenstärke erhöht werden könnte. Der Effekt der zunehmenden Knochendichte könnte selbst einen eventuell durch die ICS auftretenden negativen Effekt kompensieren und schließlich zu einer normalen Knochendichte führen. In einer Studie mit Budesonid (Agertoft und Pedersen 1998) konnte beispielsweise kein signifikanter Unterschied der Knochendichte bei asthmakranken Kindern mit ICS-Therapie gegenüber Kindern ohne diese Medikation gefunden werden, jedoch haben die Kinder in der Budesonidgruppe eine signifikant erhöhte körperliche Aktivität aufgewiesen.

Auch die Calciumaufnahme ist ein wichtiger Faktor für die Knochendichte. Verschiedene Studien bei Erwachsenen haben gezeigt, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Calciumaufnahme und der Knochendichte besteht (Gagnon et al. 1997) und dass eine niedrige Calciumaufnahme zu einer signifikant verminderten Knochendichte führt (Lau et al. 1998). Gerade bei Kindern könnte dies eine wichtige Rolle spielen, da im Kindes- und Jugendalter der Knochenaufbau überwiegt, um im jungen Erwachsenenalter die „peak bone mass“ zu erreichen. Hierfür wird Calcium benötigt und somit könnte sich eine calciumarme Ernährung besonders fatal auswirken. Agertoft und Pedersen haben bestätigend für diese These in einer 1998 veröffentlichten Studie bei Kindern mit einer kuhmilchfreien Diät ausschließlich stark verminderte Knochendichtewerte ermitteln können. In der vorliegenden Studie ist dieser Faktor allerdings nicht einbezogen worden. Bei zukünftigen Studien mit Kindern sollte daher versucht werden die Calciumaufnahme der Probanden zu erfassen.

4.7. Ausblick

Obwohl sich in der Literatur viele widersprüchliche Arbeiten zur Thematik inhalativer Glucocorticoide und deren systemischer Nebenwirkungen finden, kann die Therapie mit ICS einen Einfluss auf die Knochensubstanz haben. Dieser Sachverhalt wird mit der vorliegenden Studie hervorgehoben, denn obwohl häufig keine statistisch signifikanten Niveaus erreicht werden, ist der Trend zu osteopenischen QUS-Parametern deutlich. Zukünftig wird daher zu klären sein, ob es einen Weg geben wird diese Nebenwirkungen zu begrenzen.

Die Wirkung von ICS tritt bei regelmäßiger Inhalation erst nach 2 bis 3 Wochen auf, eine optimale Protektion gegen Allergenprovokationen ist sogar erst nach 4 bis 6 Wochen Behandlung zu erwarten (Kaiser und Kley 1997). Dies begründet, warum eine ICS-Medikation nicht

zur Akutbehandlung geeignet ist, sondern als langfristige Therapie eingesetzt werden muss und warum eine sporadische Gabe keine sinnvolle Alternative ist.

Bevor also eine Entscheidung für eine langfristige ICS-Therapie getroffen wird, sollte eine sorgfältige Indikationsstellung erfolgen. Bei ersten Symptomen entsprechend einem ASG 1 erfolgt die Behandlung zunächst nur mit einer nicht-steroidalen Bedarfsmedikation. Wenn eine Entscheidung für eine Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden getroffen worden ist, sollte die Dosierung so hoch wie notwendig, aber auch so niedrig wie möglich gewählt werden, da die Gefahr für das Auftreten systemischer Nebenwirkungen mit höherer Dosis steigt und es keine Schwellendosis gibt. Bei der Wahl des Wirkstoffes sollten neuere Medikamente, wie beispielsweise Budesonid oder Fluticason, den älteren Wirkstoffen vorgezogen werden. Abzuwarten bleibt auch die Einführung neu entwickelter Medikamente, wie das erst kürzlich auf dem Markt erschienene Ciclesonid, welches erst in den Atemwegen in einen aktiven Metaboliten umgewandelt wird. Für das bisher nur für Erwachsene zugelassene Medikament existieren bisher nur wenige Studien, jedoch zeigen sich hierin Hinweise für eine gute topische Wirksamkeit mit einem gegenüber Budesonid und Fluticason vermindertem Potential für systemische Nebenwirkungen. Es sind daher noch weitere Studien notwendig, jedoch könnten sich mit Medikamenten wie Ciclesonid neue Möglichkeiten ergeben das Risiko für systemische Nebenwirkungen von ICS zu begrenzen.

Ein weiterer Schritt in der Vermeidung systemischer Nebenwirkungen einer ICS-Therapie ist die adäquate Schulung der Patienten bezüglich der Inhalationstechnik sowie die Bevorzugung von Spacern bei der Applikation – insbesondere bei Kindern.

Da, wie bereits erwähnt, die steroid-induzierte Osteoporose nur eine Verdünnung der Trabekel verursacht und nicht - wie bei der senilen Osteoporose - zur Zerstörung bzw. Verminderung der Anzahl der Knochenbälkchen führt (Boyd 1994), ist nach Absetzen der Glucocorticoidtherapie wieder eine Zunahme der Knochendichte durch die Verstärkung der Trabekel möglich. In verschiedenen Studien konnte bereits dieses Wiedererlangen einer normalen Knochendichte nach Absetzen der Steroidmedikation zumindest bei Patienten bis zu einem Alter von 45 Jahren nachgewiesen werden (Rizzato und Montemurro 1993, Agertoft und Pedersen 1998, Gozzi et al. 2006). Es sollte daher stets geprüft werden, ob die ICS-Dosis im Verlauf der Behandlung reduziert werden kann. Darüberhinaus kann die Ergänzung der Therapie mit zusätzlichen nicht-steroidalen Medikamenten zu einer Einsparung der Corticoiddosis führen (Heuck et al. 2000, Allen (b) 2002) und könnte somit helfen, das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen zu senken.

4.8. Schlussfolgerungen

Das Verfahren der quantitativen Ultraschallmessung am Calcaneus ist eine vielversprechende Meßmethode, mit welcher die Knochensubstanz röntgenstrahlungsfrei untersucht werden kann, was vor allem bei Kindern von Vorteil ist. Übereinstimmend mit anderen Studien konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass mit quantitativen Ultraschallparametern Veränderungen in der Knochensubstanz detektiert werden können. Dies trifft vor allem auf die Schallgeschwindigkeit zu. Bei der Schallabschwächung hingegen kommt es zu einer, in Relation zu den Messwerten, sehr großen Standardabweichung, so dass hiermit wahrscheinlich nur sehr starke Veränderungen der Knochensubstanz detektierbar sind.

Die Schallgeschwindigkeit eignet sich dagegen sehr gut um Knochensubstanzveränderungen frühzeitig festzustellen. Sie bietet, im Gegensatz zu den röntgenbasierten Verfahren DXA und QCT, den Vorteil, auch eine Aussage über die Qualität des Knochens treffen zu können. Die Schallgeschwindigkeit ist direkt mit dem E-Modul verbunden und kann somit Erkenntnisse über die Biegefestigkeit und damit letztlich über die Frakturstabilität des Knochens liefern. Ob diese Methode darüberhinaus auch für die Verlaufsbeobachtung von Kindern geeignet ist, muss in Zukunft noch in weiteren Studien erforscht werden.

Aufgrund der stetig wachsenden Anzahl von Messgeräten für quantitativen Ultraschall und der fehlenden internationalen Standardisierung der Geräte bzw. der entsprechenden Phantome ist die zwingende Voraussetzung für jegliche weitere Studien die Erfassung von Referenzdaten einer gesunden Vergleichspopulation mit demselben Messgerät, wie es bei der vorliegenden Arbeit der Fall gewesen ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es gewesen die Knochensubstanz des Calcaneus asthmapatienten Kinder mit Hilfe quantitativer Ultraschallparameter zu untersuchen und festzustellen ob die Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden einen Einfluss darauf hat. Die Ergebnisse haben gezeigt dass Kinder mit einer ICS-Therapie im Gegensatz zu Kindern, die nie eine solche Medikation erhalten haben einen deutlichen Trend zu leicht verminderten Schallabschwächungs- und deutlich verminderten Schallgeschwindigkeitswerten aufweisen. Auch wenn nicht immer ein statistisch signifikantes Niveau erreicht worden ist, muss aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ein Einfluss inhalativer Glucocorticoide auf den Knochenstoffwechsel angenommen werden. Dies deckt sich mit den Resultaten zahlreicher anderer Studien. In der Literatur finden sich Hinweise dafür, dass es sich um einen dosisabhängigen Effekt handelt, ein Schwellenwert scheint jedoch analog den oralen Glucocorticoiden nicht zu existieren.

Ein zusätzlicher negativer Einfluss der Grunderkrankung Asthma bronchiale auf den Knochenstoffwechsel wird immer wieder diskutiert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können diese Annahme weder belegen noch entkräften, da einerseits auch bei den Kindern ohne eine inhalative Glucocorticoidtherapie eine dezente Neigung zu verminderten Schallgeschwindigkeitswerten beobachtet worden ist, andererseits konnte mit zunehmendem Asthmaschweregrad keine Zunahme der Knochendichteminderung dargestellt werden. Zur Klärung dieser Fragestellung wären daher weitere Studien notwendig.

Die Ergebnisse der vorliegenden Querschnittsuntersuchung zeigen die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen einer inhalativen Glucocorticoidtherapie und einem negativen Einfluss auf die Knochensubstanz bei Kindern an. Es werden jedoch weitere auf dieser Studie aufbauende longitudinale Studien notwendig sein, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu verifizieren und die Bedeutung anderer Einflussfaktoren, wie z.B. der körperlichen Aktivität, zu prüfen.

Denkbar ist auch, dass die hier beschriebenen Ergebnisse nur einen passageren Effekt widerspiegeln, ähnlich der in der Literatur beschriebenen Wachstumshemmung asthmakranker Kinder unter einer ICS-Therapie. Möglicherweise kommt es aber im weiteren Verlauf, ähnlich des in anderen Studien gezeigten „catch-up-growths“, wieder zu einer Normalisierung der Knochenparameter. Dies zu erforschen sollte Inhalt zukünftiger wissenschaftlicher Studien sein.

5. Literaturverzeichnis

1. Acun C, Tomac N, Ermis B, Onk G. 2005. Effects of inhaled corticosteroids on growth in asthmatic children: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *Allergy Asthma Proc*, 26(3):204-206.
2. Adinoff AD, Hollister JR, 1983. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med*, 309(5):265-268.
3. Agertoft L, Pedersen S. 1997. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate und budesonide: a dose response study. *Eur Respir J*, 10(7):1507-1512.
4. Agertoft L, Pedersen S. 1998. Bone Mineral Density in Children with Asthma Receiving Long-term Treatment with Inhaled Budesonide. *Am J Respir Crit Med*, 157(1):178-183.
5. Aderele WI. 1981. Physical growth of nigerian children with bronchial asthma. *Ann Trop Paediatr*, 1(2):107-113.
6. Allen DB. (a) 2002. Inhaled corticosteroid therapy for asthma in preschool children: growth issues. *Pediatrics*, 109(2 Suppl): 373-380.
7. Allen DB. (b) 2002. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol*, 33(3):208-220.
8. Arend EE, Fischer GB, Debiase M, Schmid H. 2006. Inhaled corticosteroid treatment and growth of asthmatic children seen at outpatient clinics. *J Pediatr (Rio J)*, 82(3):197-203.
9. Ashman B, Corin JD, Turner CH. 1987. Elastic properties of cancellous bone: measurement by an ultrasonic technique. *J Biomech*, 20(10):979-986.
10. Bahceciler NN, Sezgin G, Nursoy MA, Barlan IB, Basaran MM. 2002. Inhaled corticosteroids and bone density in children with asthma. *J Asthma*, 39(2):151-157.
11. Balfour-Lynn L. 1987. Effect of asthma on growth and puberty. *Pediatrician*, 14(4):237-241.
12. Baraldi E, Bollini MC, De Marchi A, Zacchello F. 1994. Effect of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children: a longitudinal evaluation. *Eur Respir J*, 7(4):710-714.
13. Baran DT; Kelly AM; Karellas A; Gionet M; Price M; Leahey D; Steuterman S; McSherry B; Roche J. 1988. Ultrasound attenuation of the os calcis in women with osteoporosis and hip fractures. *Calcif Tissue Int*, 43(3):138-142.
14. Baranova IA, Gadzhiev KZ, Toroptsova NV, Demin NV, Benevolenskaia LI, Chuchalin AG. 2003. "[Bone mineral density and risk factors for developing osteoporosis in bronchial asthma patients]. *Ter Arkh*, 75(3): 27-32.

15. Bartkowiak-Emeryk M, Breborowicz A, Emeryk A, Kulus M, Kurzawa R, Lis G, Mazurek H, Niedziela M. 2004. [Effectiveness and safety of fluticasone propionate in therapy of children suffering from asthma. Part I. Mechanisms of actions and clinical effectiveness of treatment in children with asthma] *Pol Merkur Lekarski*, 17 (2):5-10.
16. Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM. 1997. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*, 157(6):629-634.
17. Baum WF, Kloditz E, Bromme W, Bismarck M, Thiemann HH, Weingartner R. 1990. [Effect of bronchial asthma on growth and physical development] [Der Einfluss des Asthma bronchiale auf Wachstum und körperliche Entwicklung.] *Arztl Jugendkd*, 81(5):379-383.
18. Baum WF, Kosubek FB. 2002. [Investigation of growth prognosis in asthmatic children.] *Pneumologie*, 56(3):176-181.
19. Baum WF, Schneyer U, Lantzsich AM, Kloditz E. 2002. Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 110(2):53-59.
20. Baxter-Jones AD, Helms PJ. 2000. Early introduction of inhaled steroids in wheezing children presenting in primary care. A pilot study. EASE Study Group. *Clin Exp Allergy*, 30(11):1618-1626.
21. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF, Dass SB, Knorr BA. 2006. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 96(6):800-807.
22. Blaiss MS, Herrod HG, Crawford LV, Lieberman PL. 1982. Beclomethasone dipropionate aerosol: hematologic and immunologic effects. *Ann Allergy*, 48(4):210-214.
23. Boffetta P, Clark S, Shen M, Gislefoss R, Peto R, Andersen A. 2006. Serum cotinine level as predictor of lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(6):1184-1188.
24. Bonala SB, Reddy BM, Silverman BA, Bassett CW, Rao YA, Amara S, Schneider AT. 2000. Bone mineral density in women with asthma on long-term inhaled corticosteroid therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 85(6 Pt 1):495-500.
25. Boot AM, de-Jongste JC, Verberne AA, Pols HA, de-Muinck-Keizer-Schrama SM. 1997. Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol*, 24(6):379-384.
26. Boulet LP, Giguere MC, Milot J, Brown J. 1994. Effects of long-term use of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immunol*, 94(5):796-803.
27. Boyaci H, Etiler N, Duman C, Basyigit I, Pala A. 2006. Environmental tobacco smoke exposure in school children: parent report and urine cotinine measures. *Pediatr Int*, 48(4):382-389.

28. Boyd G. 1994. Effect of inhaled corticosteroids on bone. *Respir Med*, 88 Suppl A:45-50; discussion 50-2.
29. Brand PL, Hendriks JJ, Vaessen-Verberne AA. 1999. [Inhalation corticosteroids and the growth of asthmatic children]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 143(41):2041-2045.
30. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. 1990. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. *BMJ*, 300(6735):1306-1310.
31. Canalis E, Delany AM. 2002. Mechanism of glucocorticoid action in bone. *Ann NY Acad Sci*, 966:73-81.
32. Cann CE, Genant HK, Kolb FO, Ettinger B. 1985. Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. *Bone*, 6(1):1-7.
33. Capewell S, Reynold S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY. 1990. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticoids. *BMJ*, 300(6739):1548-1551.
34. Chen A, Chen E, Zhong N. 2001. Systemic side effects of long-term treatment with low dose inhaled corticosteroids in children with asthma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 24(12):740-743.
35. Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. 1999. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol*, 150(3):255-262.
36. Cheng S (a), Fan B, Wang L, Fuerst T, Lian M, Njeh C, He Y, Kern M, Lappin M, Tylavsky F, Casal D, Harris S, Genant HK. 1999. Factors affecting broadband ultrasound attenuation results of the calcaneus using gel-coupled quantitative ultrasound scanning system. *Osteoporos Int*, 10(6):495-504.
37. Cheng S (b), Tylavsky FA, Orwoll ES, Rho JY, Carbone LD. 1999. The role of collagen abnormalities in ultrasound and densitometry assessment: In vivo evidence. *Calcif Tissue Int*, 64(6):470-476.
38. Colhoun H, Prescott-Clarke P. 1996. Health survey for England 1994. Volume I: Findings. Joint Health Survey Unit, London. HMSO, 1996.
39. Cronk CE, Mukherjee D, Roche AF. 1983. Changes in triceps and subscapular skinfold thickness during adolescence. *Hum Biol*, 55(3):707-721.
40. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM. 1993. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*, 341(8837):72-75.
41. Dahl R. 2006. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respir Med*, 100(8):1307-1317.

42. De Terlizzi F, Battista S, Cavani F, Cane V, Cadossi R. 2000. Influence of bone tissue density and elasticity on ultrasound propagation: an in vitro study. *J Bone Miner Res*, 15(12):2458-2466.
43. De Vries F, van Staa TP, Bracke MS, Cooper C, Leufkens HG, Lammers JW. 2005. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J*, 25(5):879-884.
44. Drozdowska B. 2004. Quantitative ultrasound at the calcaneus in corticosteroid-treated male patients with bronchial asthma. *Ultrasound Med Biol*, 30(8):1057-1061.
45. Dyer MJ, Halpin DMG, Stein K. 2006. Inhaled ciclesonide versus inhaled budesonide or inhaled beclomethasone or inhaled fluticasone for chronic asthma in adults: a systematic review. *BMC Fam Pract*, 7:34.
46. Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn BH. 1985. Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*, 28(4):361-368.
47. Eastell R. 1995. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. UK Consensus Group Meeting on Osteoporosis. *J Intern Med*, 237(5):439-447.
48. Ebeling PR, Erbas B, Hopper JL, Wark JD, Rubinfeld AR. 1998. Bone mineral density and bone turnover in asthmatics treated with long-term inhaled or oral glucocorticoids. *J Bone Miner Res*, 13(8):1283-1289.
49. Efthimiou J, Barnes PJ. 1998. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J*, 11(5):1167-1177.
50. Epstein LH, Wu YW, Paluch RA, Cerny FJ, Dorn JP. 2000. Asthma and maternal body mass index are related to pediatric body mass index and obesity: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Obes Res*, 8(8):575-581.
51. Evans PM, O'Connor BJ, Fuller RW, Barnes PJ, Chung KF. 1993. Effects of inhaled corticosteroids on peripheral eosinophil counts and density profiles in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 91(2):643-650.
52. Evans WD, Jones EA, Owen GM. 1995. Factors affecting the in vivo precision of broadband ultrasonic attenuation. *Phys Med Biol*, 40(1):137-151.
53. Felsenberg D. 1992. Klinische Anwendung der quantitativen Computertomographie, Osteoporose. Thieme-Verlag, 100-126.
54. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasysya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. 2007. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med*, 101(1):118-129.
55. Figueroa-Munoz JJ, Chinn S, Rona RJ. 2001. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax*, 56(2):133-137.

56. Foldes AJ, Danziger A, Constantini N, Popovtzer MM. 1997. Reduced ultrasound velocity in tibial bone of young ballet dancers. In *J Sports Med*, 18(4):296-299.
57. Frauman AG. 1996. An overview of the adverse reactions to adrenal corticosteroids. *Adverse Drug React Toxicol Rev*, 15(4): 203-206.
58. Frediani B, Acciai C, Falsetti P, Baldi F, Filippou G, Siagkri C, Spreafico A, Galeazzi M, Marcolongo R. 2006. Calcaneus Ultrasonometry and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry for the Evaluation of Vertebral Fracture Risk. *Calcif Tissue Int*, 79(4):223-229.
59. Freedmann DS, Srinivasan SR, Valdez RA, Williamson DF, Berenson GS. 1997. Secular increases in relative weight and adiposity among children over two decades: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 99(3):420-426.
60. Funke M, Kopka L, Vosschenrich R, Fischer U, Ueberschaer A, Oestmann JW, Grabbe E. 1995. Broadband Ultrasound Attenuation in the Diagnosis of Osteoporosis: Correlation with Osteodensitometry and Fracture. *Radiology*, 194(1): 77-81.
61. Gagnon L, Boulet LP, Brown J, Desrosiers T. 1997. Influence of inhaled corticosteroids and dietary intake on bone density and metabolism in patients with moderate to severe asthma. *J Am Diet Assoc*, 97(12):1401-1406.
62. Gel'tser BI, Kochetkova EA. 2002. [Parameters of bone tissue density in patients with bronchial asthma]. *Ter Arkh*, 74(1):64-67.
63. Gerdhem P, Megnussen H, Karlsson MK, Akesson K. 2002. Ultrasound of the phalanges is not related to a previous fracture. A comparison between ultrasound of the phalanges, calcaneus and DXA of the spine and hip in 75-year-old women. *J Clin Densitom*, 5(2):159-166.
64. Gerdhem P, Obrant KJ. 2002. Effects of Cigarette-Smoking on Bone Mass as Assessed by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and Ultrasound. *Osteoporos Int*, 13(12):932-936.
65. Gilsanz V, Gibbens DT, Roe TF, Carlson M, Senac MO, Boechat MI, Huang HK, Schulz EE, Libanati CR, Cann CC. 1988. Vertebral bone density in children: effect of puberty. *Radiology*, 166(3):847-850.
66. Glüer CC. 1992. Klinische Anwendung absorptiometrischer Verfahren. Osteoporose. Thieme-Verlag, 127-144.
67. Glüer CC, Barkman R, Heller M. 1999. Quantitativer Ultraschall. *Radiologe*, 39:213-221.
68. Glüer CC, Cummings SR, Bauer DC, Stone K, Pressman A, Mathur A, Genant HK. 1996. Osteoporosis: Association of Recent Fractures with Quantitative US Findings. *Radiology*, 199(3):725-732.
69. Glüer CC, Wu CY, Genant HK. 1993. Broadband Ultrasound Attenuation Signals Depend on Trabecular Orientation: An In Vitro Study. *Osteoporos Int*, 3(4):185-191.
70. Glüer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK. 1994. Three Quantitative Ultrasound Parameters Reflect Bone Structure. *Calcif Tissue Int*, 55(1):46-52.

71. Goldstein MF, Fallon JJ, Harning R. 1999. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest*, 116(6):1733-1749.
72. Goldstein SR, Nachtigall LE. 1998. Quantitative ultrasound of the Calcaneus: Comparison with Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) of the hip. Scientific Report at the Annual Meeting of the North American Menopause Society (Toronto September 16-19).
73. Gotia S, Rusu T, Badiu I, Murgu A, Rugina A, Ioniuc I. 2005. [The effects of inhaled corticoids on bone density in asthmatic children]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 109(1):29-35.
74. Gowin D, Felsenberg D. 1996. Methods in osteodensitometry. *Pediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy*. Elsevier, New York, 73- 81.
75. Gozzi TG, Simm PJ, Cameron FJ. 2006. Spontaneous recovery of steroid-induced osteopenia. *J Paediatr Child Health*, 42(1-2):68-69.
76. Gregson RK, Rao R, Murrills AJ, Taylor PA, Warner JO. 1998. Effect of Inhaled Corticosteroids on Bone Mineral Density in Childhood Asthma: Comparison of Fluticasone Propionate with Beclomethasone Dipropionate. *Osteoporos Int*, 8(5):418-422.
77. Halpern MT, Schmier JK, van Kerkhove MD, Watkins M, Kalberg C. 2004. Impact of long-term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92(2):201-207.
78. Hans D, Arlot ME, Schott AM, Roux JP, Kotzki PO, Meunier PJ. 1995. Do ultrasound measurements on the os calcis reflect more the bone microarchitecture than the bone mass?: a two-dimensional histomorphologic study. *Bone*, 16(3):295-300.
79. Hanania NA (a), Chapman KR, Kesten S. 1995. Adverse Effects of Inhaled Corticosteroids. *Am J Med*, 98(2):196-208.
80. Hanania NA (b), Chapman KR, Sturtridge WC, Szalai JP, Kesten S. 1995. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*, 96(5 Pt 1):571-579.
81. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. 1996. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet*, 348(9026):511-514.
82. Hans D, Wu C, Njeh CF, Zhao S, Augat P, Newitt D, Link T, Lu Y, Majumdar S, Genant HK. 1999. Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity. *Calcif Tissue Int*, 64(1):18-23.
83. He YQ, Fan B, Hans D, Li J, Wu CY, Njeh CF, Zhao S, Lu Y, Tsuda-Futami E, Fuerst T, Genant HK. 2000. Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement: precision and discrimination of hip fractures in elderly women compared with dual X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int*, 11(4):354-360.
84. Heaney RP, Avioli LV, Chesnut CH, Lappe J, Recker RR, Brandenburger GH. 1989. *JAMA*, 261(20):2986-2990.

85. Herd RJM, Blake GM, Ramalingam T, Miller CG, Ryan PJ, Fogelman I. 1993. Measurement of post menopausal bone loss with a new contact ultrasound system. *Calcif Tissue Int*, 53(3):153-157.
86. Herrala J, Puolijoki H, Impivaara O, Liippo K, Tala E, Nieminen MM. 1994. Bone Mineral Density in Asthmatic Woman on High-Dose Inhaled Beclomethasone Dipropionate. *Bone*, 15(6): 621-623.
87. Heuck C, Heickendorff L, Wolthers OD. 2000. A randomised controlled trial of short term growth and collagen turnover in asthmatics treated with inhaled formoterol and budesonide. *Arch Dis Child*, 83(4):334-339.
88. Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Holbrook T. 1993. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health*, 83(9):1265-1270.
89. Hopp RJ (a), Degan JA, Biven RE, Kinberg K, Gallagher GC. 1995. Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 75(2):143-148.
90. Hopp RJ (b), Degan JA, Phelan J, Lappe J, Gallagher GC. 1995. Cross-Sectional Study of Bone Density in Asthmatic Children. *Pediatric Pumonology*, 20(3):189-192.
91. Huang SL, Shiao G, Chou P. 1999. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy*, 29(3):323-329.
92. Hubbard RB, Smith CJP, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. 2002. Inhaled Corticosteroids and Hip Fracture. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:1563-1566.
93. Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R. 1999. One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate and budesonide in bone markers and bone mineral density. *Thorax*, 54(3):223-229.
94. Hughes JM, Li L, Chinn S, Rona RJ. 1997. Trends in growth in England and Scotland, 1972 to 1994. *Arch Dis Child*, 76(3):182-189.
95. Imamoto K, Hamanaka Y, Yamamoto I, Niiho C. 1998. Correlation between the values of bone measurements using DXA, QCT and USD methods and the bone strength in calcanei in vitro. *Kaibogaku Zasshi*, 73(5):509-515.
96. Imamoto K, Saito N, Yamamura Y, Yamamoto I. 1996. Bone mineral density of the calcanei dissected fom 30 cadavers-correlation of the values measured by the DXA, QCT and USD methods. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 33(8):597-602.
97. Inoue T, Doi S, Takamatsu I, Murayama N, Kameda M, Hayashida M, Nishida M, Toyoshima K. 1995. "[Effects of inhaled beclomethasone on height growth and bone metabolism in children with asthma]. *Arerugi*, 44(7):678-684.
98. Ishizuka T, Yoshii A, Hisada T, Tsukagoshi H, Okayama Y, Iizuka K, Dobashi K, Nakazawa T, Mori M. 2002. Effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with persistent bronchial asthma. *Intern Med*, 41(10):798-804.

99. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, La Hive K, Le Boff MS. 2001. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med*, 345(13):941-947.
100. Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P. 2002. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy*, 32(6):831-837.
101. Jaworski M, Lebiedowski M, Lorenc RS, Trempe J. 1995. Ultrasound bone measurement in pediatric subjects. *Calcif Tissue Int*, 56(5):368-371.
102. Jekovec-Vrhovsek M, Kocijancic A, Prezelj J. 2005. Quantitative ultrasound of the calcaneus in children and young adults with severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 47(10):696-698.
103. Jenson F, Padilla F, Bousson V, Bergot C, Laredo JD, Laugier P. 2006. In vitro ultrasonic characterization of human cancellous femoral bone using transmission and backscatter measurements: relationships to bone mineral density. *J Acoust Soc Am*, 119(1):654-663.
104. Johannes CB, Schneider GA, Dube TJ, Alfredson TD, Davis KJ, Walker AM. 2005. The Risk of Nonvertebral Fractures Related to Inhaled Corticosteroids Exposure Among Adults With Chronic Respiratory Disease. *Chest*, 127:89-97.
105. Johnell O, Pauwells R, Löfdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. 2002. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary diseases treated with budesonide Turbohaler. *Eur respir J*, 19(6):1058-1063.
106. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. 2002. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 1:CD003537.
107. Jones G, Ponsonby AL, Smith BJ, Carmichael A. 2000. Asthma, inhaled corticosteroid use, and bone mass in prepubertal children. *J Asthma*, 37(7):603-611.
108. Kaiser H, Kley HK. 1997. Cortisontherapie. 10. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag.
109. Kanis JA. 1994. Assessment of bone mass and osteoporosis. *Osteoporosis*. Blackwell Science Ltd, 114-147.
110. Kann P, Bergink AP, Fang Y, Van Daele PL, Hofman A, Leeuwen JP, Beyer J, Uitterlinden AG, Pols HA. 2002. The Collagen I α 1 SP1 Polymorphism is associated with differences in ultrasound transmission velocity in the calcaneus in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 70(6):450-456.
111. Kann P, Schulz U, Klaus D, Piepkorn B, Beyer J. 1995. In vivo investigation of material quality of bone tissue by measuring apparent phalangeal ultrasound transmission velocity. *Clin Rheumatol*, 14(1):26-34.
112. Kann P, Schulz U, Nink M, Pfützner A, Schrezenmeir J, Beyer J. 1993. Architecture in Cortical Bone and Ultrasound Transmission Velocity. *Clin Rheumatol*, 12(3):364-367.

113. Kann PH. 2001. Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Knochens. *Orthopäde*, 30:437-443.
114. Kannisto S, Korppi M, Arikoski P, Remes K, Voutilainen R. 2002. Biochemical markers of bone metabolism in relation to adrenocortical and growth suppression during the initiation phase of inhaled steroid therapy. *Pediatr Res*, 52(2): 258-262.
115. Karlsson MK, Duan Y, Ahlborg H, Obrant KJ, Johnell O, Seeman E. 2001. Age, gender and fragility fractures are associated with differences in quantitative ultrasound independent of bone mineral density. *Bone*, 28(1):118-122.
116. Kelly HW, Strunk RC, Donithan M, Bloomberg GR, McWilliams BC, Szeffler S. 2003. Growth and bone density in children with mild-moderate asthma: a cross-sectional study in children entering the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Pediatr*, 142(3):286-291.
117. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. 1972. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis*, 25(6):329–343.
118. Kiel DP, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ, Baron JA, Felson DT. 1996. The effect of smoking at different life stages on bone mineral density in elderly men and women. *Osteoporos Int*, 6(3):240-248.
119. Kimmel DB, Lappe JM, Laurin MJ, Hise L, White M, Stegman MR. 1996. Prediction of stress fracture risk during basic training in femal soldiers by calcaneal ultrasound. *J Bone Miner Res*, 11:110.
120. Kinberg KA, Hopp RJ, Biven RE, Gallagher JC. 1994. Bone mineral density in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*, 94(3 Pt 1): 490-497.
121. Klein GL, Dungy CI, Galant SP. 1991. Growth and the nutritional status of nonsteroid-dependent asthmatic children. *Allergy*, 67(1):80-84.
122. Konig P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglass B, Johnson L, Allen S. 1993. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr*, 122(2): 219-226.
123. Kos-Kudla B, Pluskiewicz W. 1997. Quantitative ultrasound of the heel and serum and urinary cortisol values in assessment of long-term corticotherapy side effects in female bronchial asthma patients. *Ultrasound Med Biol*, 23(9):1325-1330.
124. Kröger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. 1992. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy-x-ray absorptiometry. *Bone Miner*, 17(1):75-85.
125. Kromeyer-Hausschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnson D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. 2001. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*, 149:807-818.

126. Kromeyer-Hausschild K, Zellner K, Jaeger U, Hoyer H. 1999. Prevalence of overweight and obesity among school children in Jena (Germany). *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23(11):1143-1150.
127. Kuczmarski R, Flegal K, Champbell S, Johnson C. 1994. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA*, 272(3):205-211.
128. Kuskowska-Wolk A, Bergström R. 1993. Trends in body mass index and prevalence of obesity in Swedish men 1980-89. *Epidemiol Commun Health*, 47(2):103-108.
129. Langhammer A; Norjavaara E; de Verdier MG; Johnsen R; Bjermer L. 2004. Use of inhaled corticosteroids and bone mineral density in a population based study: the Nord-Trondelag Health Study (the HUNT Study). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 13(8):569-579.
130. Langton CM, Ali AV, Riggs CM, Evans GP, Bonfield W. 1990. A contact method for the assessment of ultrasonic velocity and broadband attenuation in cortical and cancellous bone. *Clin Phys Physiol Measure*, 11(3):243-249.
131. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. 1984. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med*, 13(2):89-91.
132. Lau EM, Li M, Woo J, Lai C. 1998. Bone mineral density and body composition in patients with airflow obstruction--the role of inhaled steroid therapy, disease and lifestyle. *Clin Exp Allergy*, 28(9):1066-1071.
133. Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL. 2003. Systematic Review of the Evidence Regarding Potential Complications of Inhaled Corticosteroid Use in Asthma. *Chest*, 124(6): 2329-2340.
134. Lespessailles E. Poupon S, Adriambeloso N, Pothuaud L, Siroux V, Bouillon S, Benhamou CL. 2000. Glucocorticoid-induced osteoporosis: is the bone density decrease the only explanation? *Joint Bone Spine*, 67(2):119-126.
135. Li JT, Ford LB, Chervinsky P, Weisberg SC, Kellerman DJ, Faulkner KG, Herje NE, Hamedani A, Harding SM, Shah T. 1999. Fluticasone propionate powder and lack of clinically significant effects on hypothalamic-pituitary axis and bone mineral density over 2 years in adults with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 103(6):1062-1068.
136. Lipworth BJ. 1999. Systemic Adverse Effects of Inhaled Corticosteroid Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Intern Med*, 159(9): 941-955.
137. Louis O, Allein S, Luypaert R, Osteaux M. 2000. Quantitative Ultrasound of the Calcaneus: An In Vivo Comparison with Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Magnetic Resonance Imaging. *J Clin Densitom*, 3(1):43-48.
138. Luce JM. 1980. Respiratory complications of obesity. *Chest*, 78(4):626-631.
139. Luengo M, del Rio L, Pons F, Picado C. 1997. Bone mineral density in asthmatic patients treated with in-haled corticosteroids: a case-control study. *Eur Respir J*, 10(9): 2110-2113.

140. Lundgren R. 1977. Scanning electron microscopic studies of bronchial mucosa before and after treatment with beclomethasone dipropionate inhalations. *Scand J Respir Dis*, 101:179-187.
141. Lundgren R, Söderberg M, Hörstedt P, Stenling R. 1988. Morphological studies of bronchial mucosa biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. *Eur Respir J*, 1(10):833-889.
142. Mak VHF, Melchor R, Spiro SG. 1992. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*, 5(9):1068-1074.
143. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. 1981. The effect on growth of childhood asthma. *Acta Paediatr Scand*, 70(5):683-688.
144. Martin R, Saller K. 1959. *Lehrbuch der Anthropologie*. 3.Aufl. Fischer, Stuttgart
145. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, Micelli S, Boner AL. 1996. Effect on cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatments in preadolescent children with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 153(1):232-236.
146. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, Fortunati P, Lo-Cascio V, Boner AL. 1998. Longitudinal evaluation of bone mass in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate or cromolyn sodium. *Allergy*, 53(7):705-708.
147. Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R, Becker FS, Pickering R, Beamis JF. 1994. Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. *Chest*, 105(1):168-174.
148. Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, Umeda B, Niimi A, Hino M. 2001. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4-year longitudinal study. *Chest*, 120(5):1468-1473.
149. McCloskey EV, Murray SA, Charlesworth D, Miller C, Fordham J, Clifford K, Atkins R, Kanis JA. 1990. Assessment of broadband ultrasound attenuation in the os calcis in vitro. *Clin Sci*, 78(2):221-225.
150. McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW, Greene SA, White E. 1998. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ*, 316(7132):668-672.
151. McKelvie ML, Fordham J, Clifford C, Palmer SB. 1989. In vitro comparison of quantitative computed tomography and broadband ultrasonic attenuation of trabecular bone. *Bone*, 10(2):101-104.
152. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. 1993. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res*, 8(10):1227-1233.
153. Meszaros S, Ferencz V, Deli M, Csupor E, Toth E, Horvath C. 2006. Effect of cigarette smoking on bone quality parameters in women. *Orv Hetil*, 147(11):495-499.

154. Monteiro-Antonio MA, Ribeiro JD, Toro AA, Piedrabuena AE, Morcillo AM. 2002. [Linear growth evaluation of asthmatic children]. *Rev Assoc Med Bras*, 48(2):145-150.
155. Mortimer KJ, Harrison TW, Tattersfield AE. 2005. Effects of inhaled corticosteroids on bone. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 94(1): 15-21.
156. Moudiou T, Theophilatou D, Priftis K, Papadimitriou A. 2003 Growth of asthmatic children before long-term treatment with inhaled corticosteroids. *J Asthma*, 40(6):667-671.
157. Mughal MZ, Ward K, Qayyum N, Langton CM. 1997. Assessment of bone status using the contact ultrasound bone analyser. *Arch Dis Child*, 76(6):535-536.
158. Mulleman D, Legroux-Gerot I, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B, Cortet B. 2002. Quantitative Ultrasound of Bone in Male Osteoporosis. *Osteoporos Int*, 13(5):388-393.
159. Mundy GR. 1995. Bone remodeling. In: Mundy GR (ed) *Bone remodeling and its disorders*. Martin Dunitz Ltd, London, 1-11.
160. Murray AB, Morrison BJ. 1992. Effect on passive smoking on asthmatic children who have and who have not had atopic dermatitis. *Chest*, 101(1):16-18.
161. Nagasaka Y, Fujita E, Okawa K, Tanaka A, Nanbu Y, Tohda Y, Nakajima S. 1994. [Effect of inhaled steroid on bone metabolism in the treatment of bronchial asthma]. *Arerugi*, 43(12):1398-1404.
162. Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Ozasa A, Ozaki S, Nakao K. 2006. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int*, 17(1):105-108.
163. Neville RG, McCowan C, Thomas G, Crombie IK. 1996. Asthma and growth-cause for concern? *Asthma & Growth in Tayside Children*. *Ann Hum Biol*, 23(4):323-331.
164. Njeh CF (a), Chen MB, Fan B, Grigorian M, Shepherd JA, Saeed I, Genant HK. 2001. Evaluation of a gel-coupled quantitative ultrasound device for bone status assessment. *J Ultrasound Med*, 20(11):1219-1228.
165. Njeh CF (b), Fuerst T, Diessel E, Genant HK. 2001. Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. *Osteoporos Int*, 12(1):1-15.
166. Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ, Tsuda-Futami, Lu Y, Wu CY, Genant HK. 2000. Comparison of Six Calcaneal Quantitative Ultrasound Devices: Precision and Hip Fracture Discrimination. *Osteoporos Int*, 11(12):1051-1062.
167. Norjavaara E, Gerhardsson de Verdier M, Lindmark B. 2001. Adult height in women with childhood asthma-a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 10(2):121-125.
168. O'Connell EJ. 2005. Optimizing inhaled corticosteroid therapy in children with chronic asthma. *Pediatr Pulmonol*, 39(1):74-83.

169. Olivieri M, Bodini A, Peroni DG, Costella S, Pacifici R, Piacentini GL, Boner AL, Zuccaro P. 2006. Passive smoking in asthmatic children: effect of a "smoke-free house" measured by urinary cotinine levels. *Allergy Asthma Proc*, 27(4):350-353.
170. Pacifici R, Rupich R, Griffin M, Chines A, Susman N, Avioli LV. 1990. Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 70(3):705-710.
171. Packe GE, Robb O, Robins SP, Reid DM, Douglas JG. 1996. Bone density in asthmatic patients taking inhaled corticosteroids: comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate. *J R Coll Physicians Lond*, 30(2):128-132.
172. Patel L, Clayton PE, Jenney ME, Ferguson JE, David TJ. 1997. Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Arch Dis Child*, 76(6):505-508.
173. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Dunning DG, Patil KD. 2000. The association of cigarette smoking with alveolar bone loss in postmenopausal females. *J Clin Periodontol*, 27(9):658-664.
174. Pedersen S. 2002. Long-term outcomes in paediatric asthma. *Allergy*, 57(74):58-74.
175. Pedersen S. 2006. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Saf*, 29(7): 599-612.
176. Pedersen S, Steffensen G, Ekman I, Tonnesson M, Bogra O. 1987. Pharmacokinetics of budesonide in children with asthma. *Eur J Clin Pharmacol*, 31(5):579-582.
177. Peters SP. 2006. Safety of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma. *J Natl Med Assoc*, 98(6):851-861.
178. Pocock NA, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN, Yeates MG. 1989. Effects of tobacco use on axial and appendicular bone mineral density. *Bone*, 10(5):329-331.
179. Power C, Manor O. 1995. Asthma, enuresis, and chronic illness: long term impact on height. *Arch Dis Child*, 73(4):298-304.
180. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. 2000. Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone*, 27(3):429-436.
181. Rao R., Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. 1999. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J*, 13(1): 87-94.
182. Reid A, Murphy C, Steen HJ, McGovern V, Shields MD. 1996. Linear growth of very young asthmatic children treated with high-dose nebulized budesonide. *Acta Paediatr*, 85(4):421-424.
183. Reiners C. 1991. Nicht-invasive quantitative Knochendichtebestimmung. Osteoporose - Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. De Gruyter, 157-216.

184. Rho JY, Ashman RB, Turner CH. 1993. Young's modulus of trabecular and cortical bone material: ultrasonic and microtensile measurements. *J Biomech*, 26(2):111-119.
185. Rico H, Gomez M, Aguado F, Villa LF, Hernandez ER, Cortes J. 1999. Impact of weight in obese subjects on bone speed of sound. *Invest Radiol*, 34(9):596-599.
186. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM. 1990. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med*, 322(12):802-809.
187. Rizzato G, Montemurro L. 1993. Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. *Eur Respir J*, 6(1):116-119.
188. Roux C, Fournier B, Laugier P, Chappard C, Kolta S, Dougados M, Berger G. 1996. Broadband Ultrasound Attenuation Imaging: A New Imaging Method in Osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 11(8):1112-1118.
189. Saha MT, Laippala P, Lenko HL. 1997. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatr*, 86(2):138-142.
190. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. 2001. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax*, 56(1): 4-8.
191. Seidell JC, De Groot LC, Van Sonsbeck JL, Deurenberg P, Hautvast JG. 1986. Associations of moderate and severe overweight with self-reported illness and medical care in Dutch adults. *Am J Public Health*, 76(3):264-269.
192. Shaheen SO, Sterne JAC, Montgomery SM, Azima H. 1999. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax*, 54(5):396-402.
193. Sharma PK, Malhotra S, Pandhi P, Kumar N. 2003. Effect of inhaled steroids on bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*, 43(2):193-197.
194. Shohat M, Shohat T, Kedem R, Mimouni M, Danon YL. 1987. Childhood asthma and growth outcome. *Arch Dis Child*, 62(1):63-65.
195. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JT, O'Fallon WM. 1997. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 99(4):466-474.
196. Sivri A, Coplu L. 2001. Effect of the long-term use of inhaled corticosteroids on bone mineral density in asthmatic women. *Respirology*, 6(2):131-134.
197. Sosa M, Saavedra P, Valero C; Guanabens N; Nogues X; del Pino-Montes J; Mosquera J; Alegre J; Gomez-Alonso C; Munoz-Torres M; Quesada M; Perez-Cano R; Jodar E; Torrijos A; Lozano-Tonkin C; Diaz-Curiel M; GIUMO Study Group. 2006. Inhaled steroids do not decrease bone mineral density but increase risk of fractures: data from the GIUMO Study Group. *J Clin Densitom*, 9(2): 154-158.

198. Stalder JF, Taieb A (coordinators) (1993) Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*, 186(1):23-31.
199. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. 1996. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann Rheum Dis*, 55(2):140-142.
200. Tanner JM. 1962. *Growth at adolescence*, 2nd ed. Oxford and Edinburgh: Blackwell.
201. Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, Mortimer K. 2004. Safety of Inhaled Cortico-steroids. *Proc Am Thorac Soc*, 1(3):171-175.
202. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Aubier M, Braillon P, Karlström R. 2001. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroids treatment for two years. *Thorax*, 56(4):272-278.
203. The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: WHO. 1994.
204. Thiringer G, Eriksson N, Malmberg R, Svedmyr N, Zettergren L. 1975. Bronchoscopic biopsies of bronchial mucosa before and after beclomethasone dipropionate therapy. *Postgrad Med J*, 51(4):30-31.
205. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. 2002. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*, 87(6):457-461.
206. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. 1995. Overweight prevalence and trends for children and adolescents: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963-1991. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 149(10):1085-1091.
207. Tug T, Kamanli A, Tug E. 2001. Effects of long-term inhaled steroid use on bone mineral density in asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 11(4):300-302.
208. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Yue F, McGuigan FE, Grant SF, Hofman A, van Leeuwen JP, Pols HA, Ralston SH. 1998. Relation of the alleles of the Collagen type I(alpha)1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 338(15):1016-1021.
209. Vahlensieck M, Glüer CC, Engelke K, Faulkner KG, Genant HK. 1993. Osteoporosis diagnosis by broad-band ultrasound attenuation (BUA): ist correlation with established measurement procedures of bone densitometry. *Rofo*, 158(5):479-482.
210. Van den Bergh JPW, Noordam C, Özyilmaz A, Hermus AR, Smals AG, Otten BJ. 2000. Calcaneal Ultrasound Imaging in Healthy Children and Adolescents: Relation of the Ultrasound Parameters BUA and SOS to Age, Body Weight, Height, Foot Dimensions and Pubertal Stage. *Osteoporos Int*, 11(11):967-976.

211. Van Rijn RR, van der Sluis IM, Link TM, Grampp S, Guglielmi G, Imhof H, Glüer C, Adams JE, van Kuijk C. 2003. Bone densitometry in children: a critical appraisal. *Eur Radiol*, 13(4):700-710.
212. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. 2002. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta analysis. *Osteoporos Int* 13(10):777-787.
213. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. 2000. Use of oral corticosteroid and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 15(6):993-1000.
214. Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S, Rejnmark L, Toft Sorensen H, Mosekilde L. 2003. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med*, 254(5): 486-493.
215. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. 1999. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 282(22):2131-2135.
216. Von Mutius E. 1999. Epidemiologie allergischer Erkrankungen im Kindesalter. *Pädiatrische Allergologie und Immunologie Fischer* 3.Auflage.
217. Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. 2001. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax*, 56(11):835-838.
218. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, Hubbard R, Tattersfield AE. 2001. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*, 56(4):279-284.
219. Ward KD, Klesges RC. 2001. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*, 68(5):259-270.
220. Ward MJ. 1993. Inhaled corticosteroids-effect on bone? *Respir Med*, 87(Suppl A):33-36.
221. Wasnich RD, Ross PD, Heilbrunn LK, Vogel JM. 1987. Selection of the optimal skeletal site for fracture risk prediction. *Clin Orthop*, 216:262-269.
222. Waud CE, Lew R, Baran DT. 1992. The relationship between ultrasound and densitometric measurements of bone mass at the calcaneus in women. *Calcif Tissue Int*, 51(6):415-418.
223. Wolff AH, Adelsberg B, Aloia J, Zitt M. 1991. Effect of inhaled corticosteroid on bone density in asthmatic patients: a pilot study. *Ann Allergy*, 67(2 Pt 1):117-121.
224. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, Cawte S, Green DJ, Pringle M, Tattersfield AE. 2000. *Lancet*, 355(9213):1399-1403.
225. Woodcock A. 1998. Effects of inhaled corticosteroids on bone density and metabolism. *J Allergy Clin Immunol*, 101(4 Pt 2):456-459.
226. Woolcock AJ. 1989. Use of corticosteroids in treatment of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 84 (6 Pt 1):975-978.

227. Woolcock AJ, Peat JK. 1997. Evidence for the increase of asthma worldwide. Ciba Foundation Symposium, 206:122-134.
228. Wünsche K, Wünsche B, Fähnrich H, Mentzel HJ, Vogt S, Abendroth K, Kaiser WA. 2000. Ultrasound Bone Densitometry of the Os Calcis in Children and Adolescents. Calcif Tissue Int, 67(5):349-355.
229. Wüster C, Engels K, Renner E, Hesch RD, Hadji P, Pourfard JY. 1998. Messwertinterpretation in der Osteodensitometrie. Dt Ärztebl 95: A-2547- 2551.
230. www.asthma.versorgungsleitlinien.de (18.06.07) Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. 2005. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma Version 1.4.
231. www.ginasthma.org. (07.09.2006) Global Initiative for Asthma (GINA). 2005. Pocket guide for asthma management and prevention in children.
232. www.hologic.com/cc/faqsahara.htm. (22.05.07) Hologic, Inc. 1998. The SAHARA® Clinical Bone Sonometer: Clinical Use of T- and Z-Scores.
233. Yahata Y, Aoyagi K, Okano K, Yoshimi I, Kusano Y, Kobayashi M, Moji K, Takemoto T. 2002. Metacarpal bone mineral density, body mass index and lifestyle among postmenopausal Japanese women: relationship of body mass index, physical activity, calcium intake, alcohol and smoking to bone mineral density: the Hizen-Oshima study. Tohoku J Exp Med, 196(3):123-129.
234. Young SY, Gunzenhauser JD, Malone KE, McTiernan A. 2001. Body mass index and asthma in the military population of the northwestern United States. Arch Intern Med, 161(13):1605-1611.

6. Anhang

SCORAD Europäische Experten-Gruppe für Atopische Dermatitis

Patient: Name/Vorname Geburtsdatum Besuchsdatum

Eingesetztes topisches Steroid Menge/Monat Anzahl der Erytheme/Monat

Wirkstoff (Handelsname, Konzentration)

Ziffern in Klammern
für Kinder unter 2 Jahren

A: Ausmaß
Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an.

B: Intensität

Bemessungswerte
Angaben zur Intensität (üblicherweise typische Stellen)

0 = keine	1 = leicht	2 = mäßig	3 = stark
-----------	------------	-----------	-----------

Kriterien	Intensität	Kriterien	Intensität
Erythem	<input type="text"/>	Exkoriation	<input type="text"/>
Ödem/Papelbildung	<input type="text"/>	Lichenifikation	<input type="text"/>
Nässen/Krustenbildung	<input type="text"/>	Trockenheit	<input type="text"/>

Die Hauttrockenheit wird an nicht betroffenen Stellen bewertet

C: Subjektive Symptome

Pruritus und Schlaflosigkeit **SCORAD A/5+7B/2+C**

Visuelle Analog-Skala (Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte)

Pruritus (0–10) 0 ||||| 10

Schlaflosigkeit (0–10) 0 ||||| 10

Behandlung Anmerkungen

Abb. 3: Bewertungsbogen zur Erfassung des SCORAD Index‘

Tab. 6: Mediane der Körperhöhe in den einzelnen Asthmaschweregraden (ASG)

Kategorie	ASG	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
KH [cm]	1	118,0	153,5	187,0	124,0	152,5	187,0	118,0	154,5	174,0
	2	114,0	149,5	189,0	118,0	150,0	189,0	114,0	147,0	176,0
	3	112,0	149,0	184,0	129,0	138,5	184,0	112,0	161,0	169,0
	4	115,0	147,5	165,6	134,0	148,8	165,6	115,0	142,0	158,0

min= Minimum, max= Maximum, KH= Körperhöhe

Tab.8: Asthmaschweregrad (ASG) und Körperhöhe (KH)

ASG	KH-Kategorie					Gesamt
	SDS< -2	-2<SDS<-1	-1<SDS<1	1>SDS >2	SDS> 2	
1	4 (4,4%)	5 (5,5%)	62 (68,1%)	15 (16,5%)	5 (5,5%)	91 (100,0%)
2	2 (4,2%)	7 (14,6%)	30 (62,5%)	8 (16,7%)	1 (2,1%)	48 (100,0%)
3	1 (3,8%)		20 (76,9%)	4 (15,4%)	1 (3,8%)	26 (100,0%)
4		1 (7,7%)	11 (84,6%)		1 (7,7%)	13 (100,0%)
Gesamt	7 (3,9%)	13 (7,3%)	123 (69,1%)	27 (15,2%)	8 (4,5%)	178 (100,0%)

KH= Körperhöhe

Tab. 11: Häufigkeitsverteilung der KG-SDS-Werte in den einzelnen Altersgruppen

Geschlecht	Altersgruppe	KG-Kategorie					Gesamt
		SDS< -2	-2<SDS<-1	-1<SDS<1	1>SDS >2	SDS> 2	
Jungen	5-8a		4 (28,6%)	7 (50,0%)	3 (21,4%)		14 (100,0%)
	8,1-11a	1 (3,6%)	1 (3,6%)	15 (53,6%)	10 (35,7%)	1 (3,6%)	28 (100,0%)
	11,1-14a	4 (10,0%)	1 (2,5%)	28 (70,0%)	4 (10,0%)	3 (7,5%)	40 (100,0%)
	>14a	2 (11,8%)	4 (23,5%)	9 (52,9%)	2 (11,8%)		17 (100,0%)
	Gesamt	7 (7,1%)	10 (10,1%)	59 (59,6%)	19 (19,2%)	4 (4,0%)	99 (100,0%)
Mädchen	5-8a	1 (11,1%)	2 (22,2%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)		9 (100,0%)
	8,1-11a		2 (8,0%)	17 (68,0%)	5 (20,0%)	1 (4,0%)	25 (100,0%)
	11,1-14a		2 (6,9%)	18 (62,1%)	6 (20,7%)	3 (10,3%)	29 (100,0%)
	>14a		2 (12,5%)	13 (81,3%)	1 (6,3%)		16 (100,0%)
	Gesamt	1 (1,3%)	8 (10,1%)	53 (67,1%)	13 (16,5%)	4 (5,1%)	79 (100,0%)

a= Lebensjahre, KG= Körpergewicht

Tab. 12: Mediane des Körpergewichts in den einzelnen Asthmaschweregraden (ASG)

Kategorie	ASG	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
KG [kg]	1	20,0	45,5	79,0	20,0	43,8	78,0	20,0	47,5	79,0
	2	16,0	43,5	82,0	20,0	44,0	82,0	16,0	43,0	81,5
	3	19,0	39,0	84,0	19,0	34,9	84,0	19,0	58,0	78,0
	4	21,0	38,0	47,0	28,0	39,7	46,0	21,0	34,0	47,0

KG= Körpergewicht, min= Minimum, max= Maximum, kg= Kilogramm

Tab.14: Asthmaschweregrad (ASG) und Körpergewicht (KG)

ASG	KG-Kategorie					Gesamt
	SDS< -2	-2<SDS<-1	-1<SDS<1	1>SDS >2	SDS> 2	
1	3 (3,3%)	9 (9,9%)	58 (63,7%)	17 (18,7%)	4 (4,4%)	91 (100,0%)
2	3 (6,3%)	5 (10,4%)	30 (62,5%)	7 (14,6%)	3 (6,3%)	48 (100,0%)
3	2 (7,7%)	3 (11,5%)	14 (53,5%)	6 (23,1%)	1 (3,8%)	26 (100,0%)
4		1 (7,7%)	10 (76,9%)	2 (15,4%)		13 (100,0%)
Gesamt	8 (4,5%)	18 (10,1%)	112 (62,9%)	32 (18,0%)	8 (4,5%)	178 (100,0%)

Tab. 16: Häufigkeitsverteilungen des BMI-SDS in den einzelnen Altersgruppen

Geschlecht	Altersgruppe	BMI-Kategorie					Gesamt
		1	2	3	4	5	
Jungen	5-8a	2 (14,3%)	2 (14,3%)	9 (64,3%)	1 (7,1%)		14 (100,0%)
	8,1-11a		2 (7,1%)	14 (50,0%)	11 (39,3%)	1 (3,6%)	28 (100,0%)
	11,1-14a	3 (7,5%)	7 (17,5%)	24 (60,0%)	2 (5,0%)	4 (10,0%)	40 (100,0%)
	>14a		3 (17,6%)	10 (58,8%)	4 (23,5%)		17 (100,0%)
	Gesamt	5 (5,1%)	14 (14,1%)	57 (57,6%)	18 (18,2%)	5 (5,1%)	99 (100,0%)
Mädchen	5-8a	2 (22,2%)		7 (77,8%)			9 (100,0%)
	8,1-11a		1 (4,0%)	17 (68,0%)	6 (24,0%)	1 (4,0%)	25 (100,0%)
	11,1-14a		2 (6,9%)	20 (69,0%)	3 (10,3%)	4 (13,8%)	29 (100,0%)
	>14a		1 (6,3%)	13 (81,3%)	2 (12,5%)		16 (100,0%)
	Gesamt	2 (2,5%)	4 (5,1%)	57 (72,2%)	11 (13,9%)	5 (6,3%)	79 (100,0%)

a= Lebensjahre, BMI= Body Mass Index

Tab. 30: Medianwerte des Scorad Index in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer NA

Kategorie	Geschlecht	mit Nahrungsmittelallergie			ohne Nahrungsmittelallergie		
		min	Median	max	min	Median	max
mit SI= 0	Jungen	12	39,0	51	0	11,0	26
	Mädchen	0	12,5	53	0	10,0	35
	Gesamt	0	23,0	53	0	11,0	35
SI> 0	Jungen	12	39,0	51	11	16,0	26
	Mädchen	9	24,0	53	4	14,0	35
	Gesamt	9	30,0	53	4	15,0	35

min= Minimum, max= Maximum SI= SCORAD Index

Tab. 44: Medianwerte der BUA-SDS-Daten in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Kategorie	Therapiedauer	Gesamt			Jungen			Mädchen		
		min	Median	max	min	Median	max	min	Median	max
LA-BUA-SDS	0,1- 1,0a	-2,16	- 0,03	2,00	-1,73	0,16	1,70	-2,16	- 0,14	2,00
	1,1- 3,0a	-1,28	- 0,03	1,08	-1,28	0,05	1,08	-0,57	- 0,22	1,03
	> 3,0a	-1,47	- 0,01	3,69	-1,47	0,35	2,58	-1,04	- 0,16	3,69
KH-BUA-SDS	0,1- 1,0a	-1,75	- 0,07	2,30	-1,17	0,22	2,11	-1,75	- 0,21	2,30
	1,1- 3,0a	-1,29	- 0,08	1,55	-1,29	0,19	1,09	-0,79	- 0,14	1,55
	> 3,0a	-1,21	0,19	2,94	-1,21	0,26	2,25	-0,97	- 0,14	2,94
KG-BUA-SDS	0,1- 1,0a	-2,61	0,07	2,28	-1,27	0,13	1,95	-2,61	0,07	2,28
	1,1- 3,0a	-1,29	0,01	2,38	-1,29	0,01	1,29	-0,66	- 0,01	2,38
	> 3,0a	-1,32	0,12	2,92	-1,32	0,14	2,92	-0,91	- 0,13	2,82

a= Lebensjahre, min= Minimum, max= Maximum

7. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die geltende Promotionsordnung der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist und ich mich an die geltenden Regelungen gehalten habe. Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter sowie ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich erkläre desweiteren, dass mich bei der Auswahl des Themas und der Auswertung des Materials sowie bei der Korrektur des Manuskripts Dr. Jochen Mainz und Dr. Ansgar Malich unterstützt haben. Die Hilfe eines Promotionsberaters ist von mir nicht in Anspruch genommen worden und Dritte haben weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Ich erkläre hiermit ferner, dass diese Promotion nicht als Prüfungsarbeit für eine andere staatliche oder wissenschaftliche Prüfung eingereicht oder abgelehnt worden ist. Ein früherer Promotionsversuch mit dieser oder einer anderen Dissertation ist nicht erfolgt. Die Arbeit ist bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden.

Coburg, den 28.06.07

Stephanie John

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Stephanie John
Anschrift	Kuhgasse 1 96450 Coburg
Geburtsdatum	09.08.1978
Geburtsort	Erfurt, Deutschland
Familienstand	ledig

Ausbildung

Schulausbildung	1985 - 1991 POS 19 „Friedrich Wolf“ Erfurt 1991 – 1997 Gymnasium „Königin Luise“ Erfurt 1997 Abitur
Studium	1997 Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der „Friedrich-Schiller-Universität“ Jena 2003 I. PJ – Terial Innere Medizin in Rudolstadt 2003 II. PJ – Terial Chirurgie in Palermo, Italien 2003/04 III. PJ – Terial Pädiatrie in Weimar 2004 erfolgreicher Abschluss des Medizinstudiums

Berufliche Tätigkeit

Auslandsfamulaturen	Orthopädie in Croom, Irland HNO in Luzern, Schweiz
Assistenzarzt	09/04 – 07/06 Assistenzärztin in der Inneren Medizin St. Vincenz Krankenhaus Paderborn 08/06 – 01/07 Arbeiten an der Dissertation seit 15.01.2007 Assistenzärztin in der Nephrologie im Klinikum Coburg

Coburg, den 28.06. 07

Stephanie John

9. Danksagung

Hiermit möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Dr. Mainz bedanken, der mein Interesse für das Thema der Arbeit geweckt hat und mich über die gesamte Zeit mit klinischen Anregungen und konstruktiver Kritik ausdauernd begleitet und häufig motiviert hat. Desweiteren bin ich ihm für seine Hilfestellungen in der Bearbeitung des Themas zu Dank verpflichtet.

Für die Einführungen zum Messgerät und die Hilfe zu Fragen der radiologischen Aspekte der Studie möchte ich mich aufrichtig bei Herrn PD Dr. Malich bedanken, der meine Arbeit ebenfalls über einen längeren Zeitraum begleitet hat.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. Vollandt und Frau Brandstädt vom Institut für medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation für die Beratung in statistischen Fragen sowie dem Rechenzentrum der Friedrich-Schiller-Universität für die Bereitstellung des Programms SPSS zur Bearbeitung der Daten. Darüberhinaus ist es mir ein besonderes Bedürfnis den Mitarbeitern der Thüringer Universitäts- und Landesbibliothek für die Unterstützung bei der Literaturrecherche zu danken.

Weiterhin möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Mitarbeitern der Friedrich-Schiller-Universität bedanken, die an der Erfassung der Daten beteiligt waren, sowie den Kindern und Jugendlichen, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus meiner Familie und meinen Freunden, welche mich stets unterstützt und gerade in den schwierigen Phasen dieser Arbeit immer wieder motiviert haben.

Coburg, den 28.06.07

Stephanie John